

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-143571

(43)公開日 平成8年(1996)6月4日

| (51)IntCl. <sup>9</sup> | 識別記号    | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|-------------------------|---------|--------|-----|--------|
| C 0 7 D 495/04          | 1 0 5 Z |        |     |        |
| A 6 1 K 31/505          | A B F   |        |     |        |
|                         | A B N   |        |     |        |
|                         | A B S   |        |     |        |
|                         | A B U   |        |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

|             |                 |         |   |
|-------------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号    | 特願平7-179742     | (71)出願人 | 000002819<br>大正製薬株式会社<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 |
| (22)出願日     | 平成7年(1995)7月17日 | (72)発明者 | 太田 知己<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内       |
| (31)優先権主張番号 | 特願平6-224408     | (72)発明者 | 田口 稔<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内        |
| (32)優先日     | 平6(1994)9月20日   | (72)発明者 | 川島 豊<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内        |
| (33)優先権主張国  | 日本 (J P)        | (74)代理人 | 弁理士 北川 富造                                 |

最終頁に続く

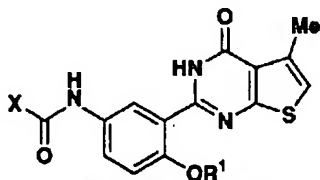
(54)【発明の名称】 チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン誘導体

(57)【要約】

【目的】 新しいタイプのサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

【構成】

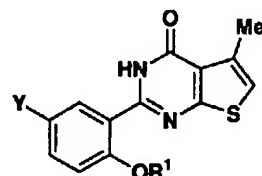
【化1】



【化1中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Xはフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ基またはR²R³N基を示す。ここでR²、R³は同一もしくは異なって水素

原子、炭素原子数1～4個のアルキル基または炭素数2～4個のヒドロキシルアルキル基を示す。】で表わされるチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

【化2】

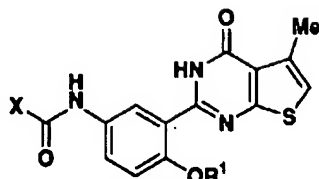


【化2中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Yはアミノ基またはニトロ基を示す。】で表わされるチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

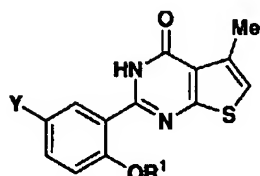
【化1】



【化1中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Xはフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ基またはR²R³N基を示す。ここでR²、R³は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数1～4個のアルキル基または炭素数2～4個のヒドロキシアルキル基を示す。】で表わされるチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

【請求項2】

【化2】



【化2中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Yはアミノ基またはニトロ基を示す。】で表わされるチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有するチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、チエノピリミジン骨格を有するサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤として、特開平2-56484号の化合物が知られているが、その阻害作用は弱いものであった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、強いサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

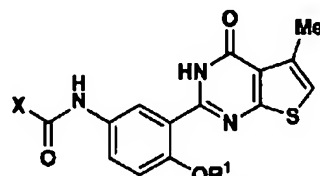
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を鋭意検討した結果、ある種のチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン骨格を有する化合物が当該目的を満たすことを見だし、さらにその知見に基づき本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、

【0006】

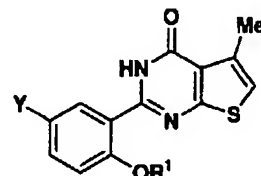
【化3】



【0007】【化3中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Xはフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ基またはR²R³N基を示す。ここでR²、R³は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数1～4個のアルキル基または炭素数2～4個のヒドロキシアルキル基を示す。】で表わされるチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩および

【0008】

【化4】

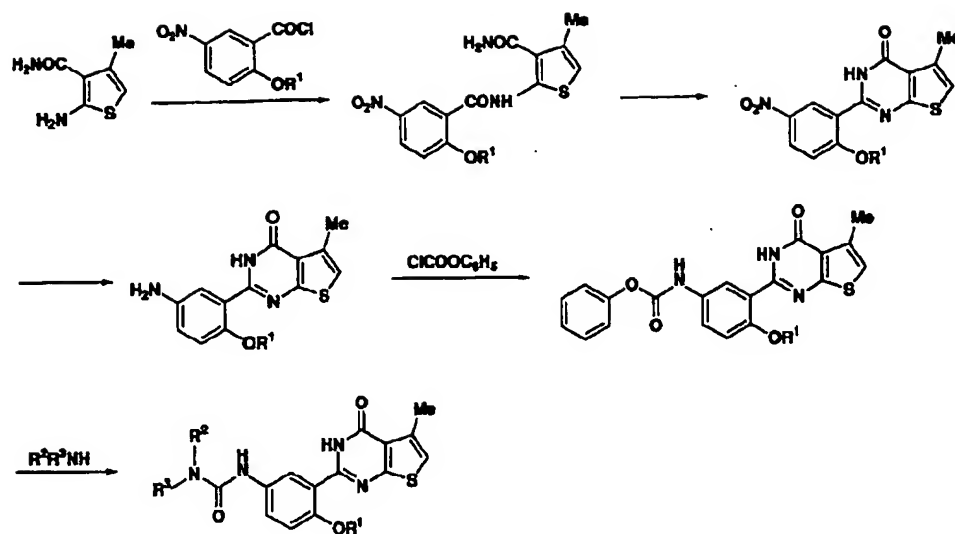


【0009】【化4中、R¹は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、Yはアミノ基またはニトロ基を示す。】で表わされるチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩である。

【0010】本発明において炭素原子数1～4個のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などの直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を、炭素原子数2～4個のヒドロキシアルキル基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基などの直鎖状または分枝鎖状のヒドロキシアルキル基をいう。本発明の化合物は、例えば化5に示す製造スキームにより製造することができる。

【0011】

【化5】

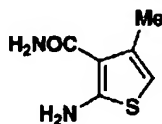


【0012】 [化5中、R¹、R²およびR³、は前記と同意義である。]

出発原料である化6で表わされる2-アミノチオフェン-3-カルボキサミド

【0013】

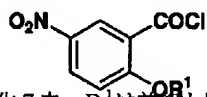
【化6】



【0014】と

【0015】

【化7】

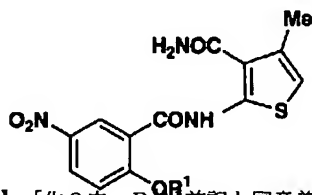


【0016】 [化7中、R¹は前記と同意義である。]

で表わされる化合物を塩基存在下反応させ、

【0017】

【化8】



【0018】 [化8中、R¹は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得る。

【0019】 ここで、塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶

媒を単独または混合して用いることができる。反応温度は0℃から還流温度である。

【0020】 ついで、化8で表わされる化合物を塩基で処理することにより、

【0021】

【化9】

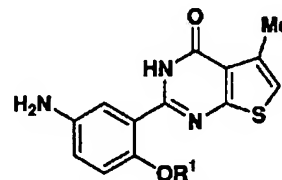


【0022】 [化9中、R¹は前記と同意義である。]

で表わされる化合物を得、化9のニトロ基を還元することにより

【0023】

【化10】



【0024】 [化10中、R¹は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得る。

【0025】 ここで、用いる塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を用いることができ、また、過酸化水素水を添加することができる。反応温度は室温から還流温度である。

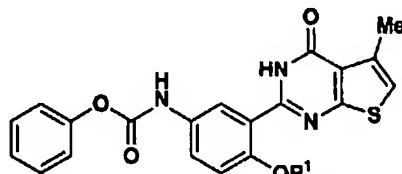
【0026】 また、還元剤としてはパラジウム炭素-水素、塩化ニッケル-水素化ホウ素ナトリウム、鉄-酢酸

等の還元剤を用いることができ、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒を単独または混合して用いることができる。反応温度は0℃から還流温度である。

【0027】 について、化10で表わされる化合物に塩基存在下、クロロギ酸フェニルを反応させ、

【0028】

【化11】



【0029】 【化11中、 $R^1$ は前記と同意義である。】で表わされる化合物を得る。

【0030】 ここで、用いる塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等の溶媒を用いることができる。反応温度は室温から還流温度である。

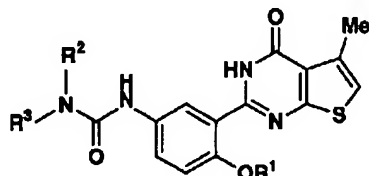
【0031】 について、化11で表わされる化合物と1～5当量の式

$R^2R^3NH$  (I)

【式I中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義である。】で表わされるアミンを反応させることにより

【0032】

【化12】



【0033】 【化12中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義である。】で表わされる化合物を得ることができる。

【0034】 ここで、反応溶媒としてはN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等の溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から還流温度である。

【0035】

【発明の効果】 本発明の目的は、強いサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

【0036】

【実施例】 以下、実施例および試験例を挙げて本発明を

更に詳細に説明する。

【0037】 また、実施例2～10および12～18により製造した化合物の構造式を表1、2に示す。

【0038】 実施例1

4-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルアミド)チオフェン-3-カルボキサミド

2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミド3.12gのN、N-ジメチルホルムアミド40ml溶液にトリエチルアミン2.22g(1.1当量)を加え、氷冷下で5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルクロライド4.87g(1.0当量)を滴下して、1時間攪拌した。一晩放置後、反応溶液を水にかけ、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して標題化合物3.97gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0039】  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.95 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.96 (2H, sext,  $J=7$ Hz), 2.37 (3H, s), 4.47 (2H, t,  $J=7$ Hz), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, bs), 7.53 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.65 (1H, bs), 8.43 (1H, dd,  $J=2, 8$ Hz), 8.80 (1H, d,  $J=2$ Hz), 12.75 (1H, s)。

【0040】 実施例2

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

4-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルアミド)チオフェン-3-カルボキサミド3.69gのメタノール20ml懸濁液に、水酸化カリウム1.72g(3.0当量)の水20ml溶液を加え、6時間還流した。反応溶液を水にかけ、塩酸性にして析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して標題化合物1.97gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0041】  $^1H$ -NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm; 1.22 (3H, t,  $J=7$ Hz), 2.09 (2H, sext,  $J=7$ Hz), 2.62 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=7$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8$ Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=2, 8$ Hz), 9.41 (1H, d,  $J=2$ Hz), 10.95 (1H, bs)。

【0042】 実施例3

2-(5-アミノ-2-プロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

塩化ニッケル六水和物2.62g(2.0当量)のメタノール30ml溶液に3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン1.90gとテトラヒドロフラン70mlを加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム0.82g(4.0当量)を少しずつ加えた。

反応溶液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残留物を2N塩酸60ml溶液に溶解し、氷冷下アンモニア水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出して乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物1.45gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0043】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.15 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.98 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.7~7.0 (3H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.44 (1H, bs)。

#### 【0044】実施例4

3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

2-(5-アミノ-2-プロポキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン1.34gのN, N-ジメチルホルムアミド20ml溶液にトリエチルアミン0.52g (1.2当量)を加え、氷冷下クロロ酸フェニル0.80g (1.2当量)を滴下した。反応混合液を室温で3時間攪拌した後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化させた。得られた結晶を濾取、乾燥して標題化合物1.22gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0045】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.17 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.01 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.0~7.5 (7H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.31 (1H, bs)。

#### 【0046】実施例5

3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(モルホリノカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン500mgのN, N-ジメチルホルムアミド20ml溶液に、モルホリン300mg (3.0当量)を80℃で3時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル)で精製して標題化合物343mgを得た。

【0047】m. p. 184~186℃。

【0048】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.17 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.00 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, s), 3.50

(4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.77 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.34 (1H, bs)。

#### 【0049】実施例6

3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(ピペリジノカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとピペリジンから標題化合物を得た。

【0050】m. p. 218~221℃。

【0051】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.16 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.5~1.7 (6H, m), 2.00 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, s), 3.4~3.5 (4H, m), 4.16 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.37 (1H, bs)。

#### 【0052】実施例7

3, 4-ジヒドロ-2-[5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンと1-ピペラジノエタノールから標題化合物を得た。

【0053】m. p. 169~171℃。

【0054】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.17 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.00 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.5~2.7 (6H, m), 2.61 (3H, s), 3.55 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.34 (1H, bs)。

#### 【0055】実施例8

3, 4-ジヒドロ-2-[5-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとN-メチルエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0056】m. p. 197~199℃。

【0057】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.13 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.97 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.75 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, q,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.32 (1H, s)。

【0058】実施例9

2-[5-[[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとジエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0059】m. p. 205~207℃。

【0060】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.00 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.77 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 3.43 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.57 (4H, q,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, s), 11.88 (1H, bs)。

【0061】実施例10

2-[5-[[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0062】m. p. 225~228℃。

【0063】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.99 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.76 (2H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 3.15 (2H, q,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, q,

$J=5\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.73 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.53 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, s), 11.73 (1H, bs)。

【0064】実施例11

2-(2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルアミド)-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミドと2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルクロライドから標題化合物を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0065】実施例12

3, 4-ジヒドロ-2-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例2と同様にして2-(2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルアミド)-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミドから標題化合物を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0066】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.68 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.62 (3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, bs), 7.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, dd,  $J=3, 9\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 10.92 (1H, bs)。

【0067】実施例13

2-(5-アミノ-2-エトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例3と同様にして3, 4-ジヒドロ-2-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンから標題化合物を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0068】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.56 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, bs), 4.21 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, bs), 6.82 (1H, dd,  $J=3, 9\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 11.43 (1H, bs)。

【0069】実施例14

3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例4と同様にして2-(5-アミノ-2-エトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ

[2, 3-d] ピリミジン-4-オンとクロロギ酸フェニルから標題化合物を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0070】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1. 58 (3H, t, J=7Hz), 2. 62 (3H, d, J=2Hz), 4. 26 (2H, q, J=7Hz), 6. 80 (1H, q, J=2Hz), 7. 02 (1H, d, J=9Hz), 7. 1~7. 5 (6H, m), 7. 7~7. 9 (1H, m), 8. 36 (1H, d, J=3Hz), 11. 28 (1H, bs)。

【0071】実施例15

3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(モルホリノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとモルホリンから標題化合物を得た。

【0072】m. p. 222~224℃。

【0073】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1. 37 (3H, t, J=7Hz), 2. 49 (3H, d, J=2Hz), 3. 4~3. 5 (4H, m), 3. 6~3. 7 (4H, m), 4. 14 (2H, q, J=7Hz), 7. 12 (1H, d, J=9Hz), 7. 17 (1H, q, J=2Hz), 7. 67 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7. 93 (1H, d, J=3Hz), 8. 58 (1H, bs), 11. 91 (1H, bs)。

【0074】実施例16

3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(ビペリジノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとビペリジンから標題化合物を得た。

【0075】m. p. 199~202℃。

【0076】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1. 37 (3H, t, J=7Hz), 1. 4~1. 7 (6H, m), 2. 49 (3H, d, J=2Hz), 3. 4~3. 5 (4H, m), 4. 13 (2H, q, J=7Hz), 7. 08 (1H, d, J=9Hz), 7. 16 (1H, q, J=2Hz), 7. 66 (1H, d, J=3, 9Hz), 7. 95 (1H, d, J=3Hz),

8. 50 (1H, s), 11. 90 (1H, bs)。

【0077】実施例17

3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(ピロリジノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとピロリジンから標題化合物を得た。

【0078】m. p. 234~237℃。

【0079】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1. 37 (3H, t, J=7Hz), 1. 8~2. 0 (4H, m), 2. 50 (3H, d, J=2Hz), 3. 3~3. 5 (4H, m), 4. 14 (2H, q, J=7Hz), 7. 09 (1H, d, J=9Hz), 7. 16 (1H, q, J=2Hz), 7. 73 (1H, d, J=3, 9Hz), 7. 99 (1H, d, J=3Hz), 8. 20 (1H, s), 11. 92 (1H, bs)。

【0080】実施例18

2-[5-[4-カルベトキシビペリジノ)カルボニルアミノ]-2-エトキシフェニル]-3, 4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン

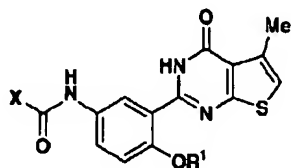
実施例5と同様にして3, 4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンとイソニコチン酸エチルから標題化合物を得た。

【0081】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1. 19 (3H, t, J=7Hz), 1. 37 (3H, t, J=7Hz), 1. 4~1. 6 (2H, m), 1. 8~1. 8 (2H, m), 2. 49 (3H, d, J=2Hz), 2. 5~2. 7 (1H, m), 2. 8~3. 0 (2H, m), 4. 0~4. 2 (2H, m), 4. 08 (2H, q, J=7Hz), 4. 14 (2H, q, J=7Hz), 7. 10 (1H, d, J=9Hz), 7. 15 (1H, q, J=2Hz), 7. 66 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7. 94 (1H, d, J=3Hz), 8. 58 (1H, s), 11. 88 (1H, bs)。

【0082】

【表1】

構造式

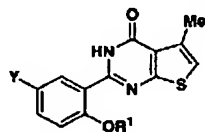


| No. | R¹ | X   |
|-----|----|-----|
| 4   | Pr | PhO |
| 5   | Pr |     |
| 6   | Pr |     |
| 7   | Pr |     |
| 8   | Pr |     |
| 9   | Pr |     |
| 10  | Pr |     |
| 14  | Et | PhO |
| 15  | Et |     |
| 16  | Et |     |
| 17  | Et |     |
| 18  | Et |     |

【0083】

【表2】

構造式



| No. | R¹ | Y   |
|-----|----|-----|
| 2   | Pr | NO₂ |
| 3   | Pr | NH₂ |
| 12  | Et | NO₂ |
| 13  | Et | NH₂ |

【0084】試験例1〔ホスホジエステラーゼ阻害作用〕

ホスホジエステラーゼアイソザイムは、犬大動脈可溶成分よりMonoQHR5/5カラムを用いたFRLCシステムにて精製した。すなわち、抽出組織を25mMトリス塩酸緩衝液、250mMスクロース、2mM塩化マグネシウム、1mMエチレンジグリコールビス(β-アミノエチルエーテル)N,N,N',N'-四酢酸、1m

Mジチオスレイトールおよび各種プロテアーゼインヒビターの存在下にてホモジナイズした後、塩勾配によりタンパク質画分の溶出を行い、各画分のホスホジエステラーゼ活性を測定することによりカルシウム・カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼとサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼの混合画分を得た。さらにカルモジュリアンアフィニティークロマトグラフィーにより両者を分離精製した。



【0085】ホスホジエステラーゼ活性の測定はS. MatsushimaらBiochem. Biophys. Res. Commun., 第148巻、第1468頁(1987年)に記載された方法に従い、犬大動脈サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼについては活性因子として0.2mMエチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)N,N,N',N'-四酢酸存在下に0.4μM [<sup>3</sup>H]サイクリックGMPを

基質として測定した。

【0086】被検薬物は100%ジメチルスルホキシドに溶解後、10%ジメチルスルホキシド溶液として用いた。反応液中の最終濃度は1%ジメチルスルホキシドとした。

【0087】結果は表3に示す。

【0088】

【表3】

| 検 体 | I C <sub>50</sub> 値 (nM) |
|-----|--------------------------|
| 5   | 3.5                      |
| 6   | 2.6                      |
| 7   | 6.9                      |
| 8   | 9.6                      |
| 15  | 1.6                      |
| 17  | 2.3                      |
| 18  | 2.5                      |

【0089】(検体は、各検体番号に相当する実施例番号の化合物である。)

フロントページの続き

|                           |      |        |     |        |
|---------------------------|------|--------|-----|--------|
| (51)Int. Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A61K 31/505               | ABX  |        |     |        |
|                           | ACD  |        |     |        |
|                           | ADA  |        |     |        |
|                           | ADD  |        |     |        |
| 31/535                    | ABM  |        |     |        |

(72)発明者 畑山 勝男  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】  
日本国特許庁(JP)  
(12)【公報種別】  
公開特許公報(A)  
(11)【公開番号】  
特開平8-143571  
(43)【公開日】  
平成8年(1996)6月4日

(19) [Publication Office]  
Japan Patent Office (JP)  
(12) [Kind of Document]  
Unexamined Patent Publication (A)  
(11) [Publication Number of Unexamined Application]  
Japan Unexamined Patent Publication Hei 8- 143571  
(43) [Publication Date of Unexamined Application]  
1996 (1996) June 4\*

## Public Availability

(43)【公開日】  
平成8年(1996)6月4日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]  
1996 (1996) June 4\*

## Technical

(54)【発明の名称】  
チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン誘導体  
  
(51)【国際特許分類第 6 版】  
C07D495/04 105 Z  
A61K 31/505 ABF  
ABN  
ABS  
ABU  
ABX  
ACD  
ADA  
ADD  
31/535 ABM  
【請求項の数】  
2  
【出願形態】  
OL  
【全頁数】  
9

(54) [Title of Invention]  
**THIENO [2 AND 3 -D ] PYRIMIDINE - 4-ON  
DERIVATIVE**  
(51) [International Patent Classification, 6th Edition]  
C07D495/04105Z  
A61K31 /505ABF  
ABN  
ABS  
ABU  
ABX  
ACD  
ADA  
ADD  
31 /535ABM  
[Number of Claims]  
2  
[Form of Application]  
OL  
[Number of Pages in Document]  
9

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平7-179742

Japan Patent Application Hei 7- 179742

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成7年(1995)7月17日

1995 (1995) July 17\*

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願平6-224408

Japan Patent Application Hei 6- 224408

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平6(1994)9月20日

1994 (1994) September 20\*

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000002819

000002819

【氏名又は名称】

[Name]

大正製薬株式会社

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DB 69-055-1056)**

【住所又は居所】

[Address]

東京都豊島区高田3丁目24番1号

Tokyo Toshima-ku Takada 3-24-1

**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

太田 知己

Ota \*\*

【住所又は居所】

[Address]

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Tokyo Toshima-ku Takada 3-24-1 Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056) \*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

田口 稔

Taguchi Minoru

【住所又は居所】

[Address]

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Tokyo Toshima-ku Takada 3-24-1 Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056) \*

株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

川島 豊

【住所又は居所】

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

畑山 勝男

【住所又は居所】

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

**Agents**

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

北川 富造

**Abstract**

(57)【要約】

【目的】

新しいタイプのサイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

【構成】

【化 1】

Ltd. (DB 69-055-1056) \*

(72) [Inventor]

[Name]

Kawashima \*

[Address]

Tokyo Toshima-ku Takada 3-24-1 Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056) \*

(72) [Inventor]

[Name]

Hatakeyama Katsuo

[Address]

Tokyo Toshima-ku Takada 3-24-1 Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056) \*

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Kitagawa Tomizo

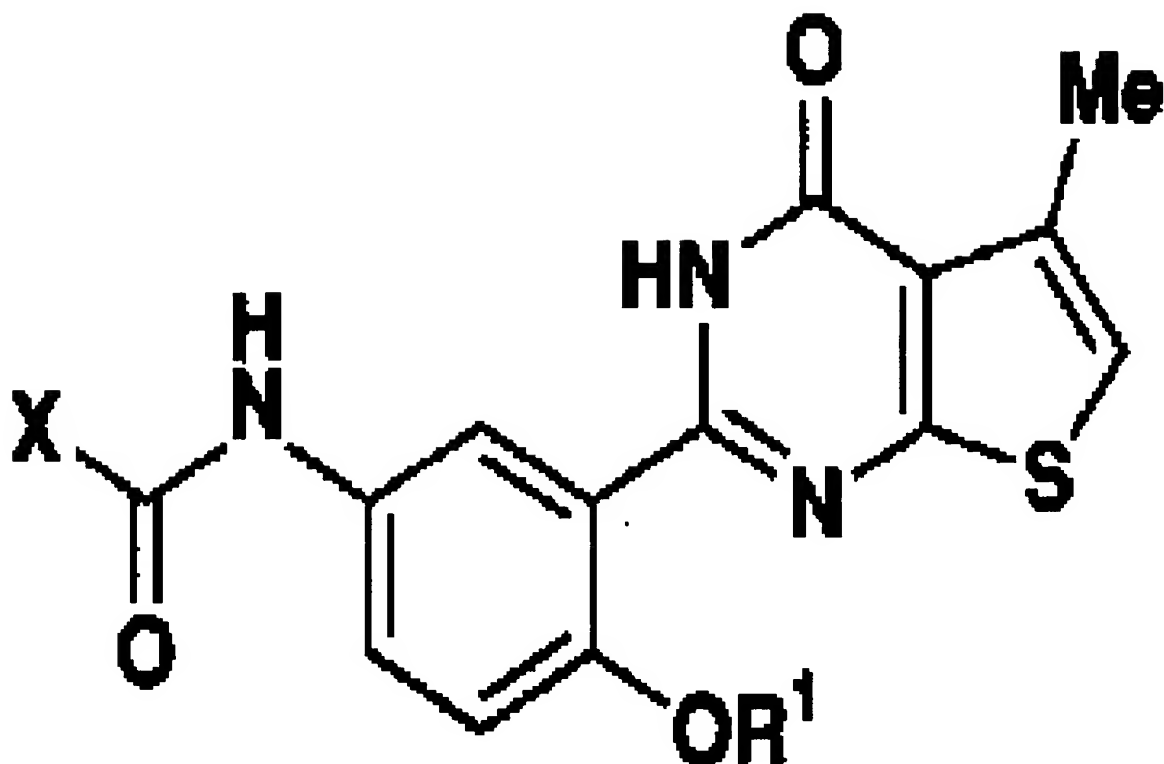
(57) [Abstract ]

[Objective ]

Times which offer compound which possesses cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibition of new type , are consequently hypertension , angina pectoris , heart failure , myocardial infarct , arteriosclerosis , asthma , bronchitis or other chronic reversible occlusive pneumonia , endogenous eczema and they can be useful to the allergic rhinitis or other treatment .

[Constitution ]

[Chemical Formula 1 ]

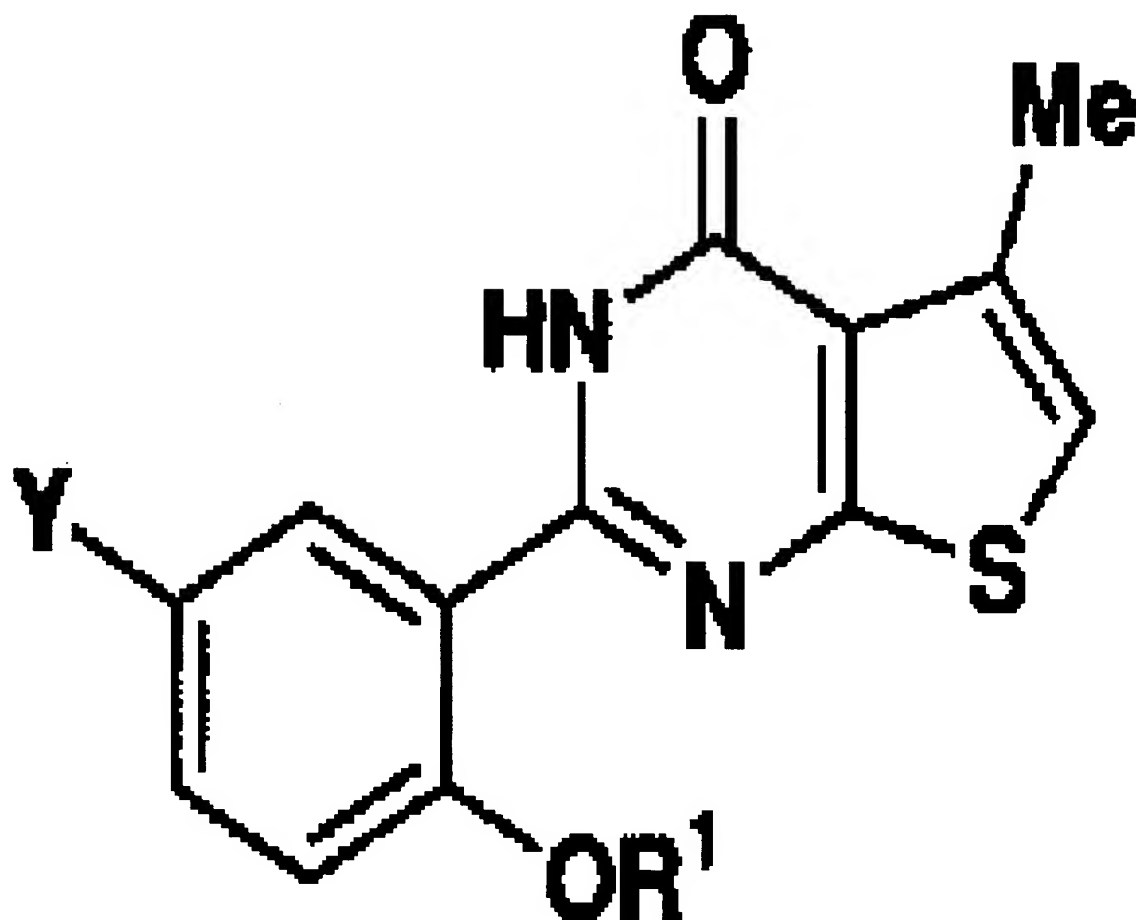


[化 1 中、R<sup>1</sup> は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、X はフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ基または R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N 基を示す。ここで R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数 1~4 個のアルキル基または炭素数 2~4 個のヒドロキシアルキル基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

【化 2】

thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and its salt . which are displayed with [In Chemical Formula 1 , R<sup>1</sup> shows alkyl group of number of carbon atoms 1~4 , X the phenoxy group , morpholino group , piperidino group , pyrrolidino group , 4- [karubetokishipiperijino ] basis, 4 - shows (2 -hydroxyethyl ) piperazino group or R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N group . R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> shows alkyl group of identical or different hydrogen atom , number of carbon atoms 1~4 or hydroxyalkyl group or carbinol group of carbon number 2~4 here. ]

[Chemical Formula 2 ]



[化 2 中、R<sup>1</sup> は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、Y はアミノ基またはニトロ基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

#### Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

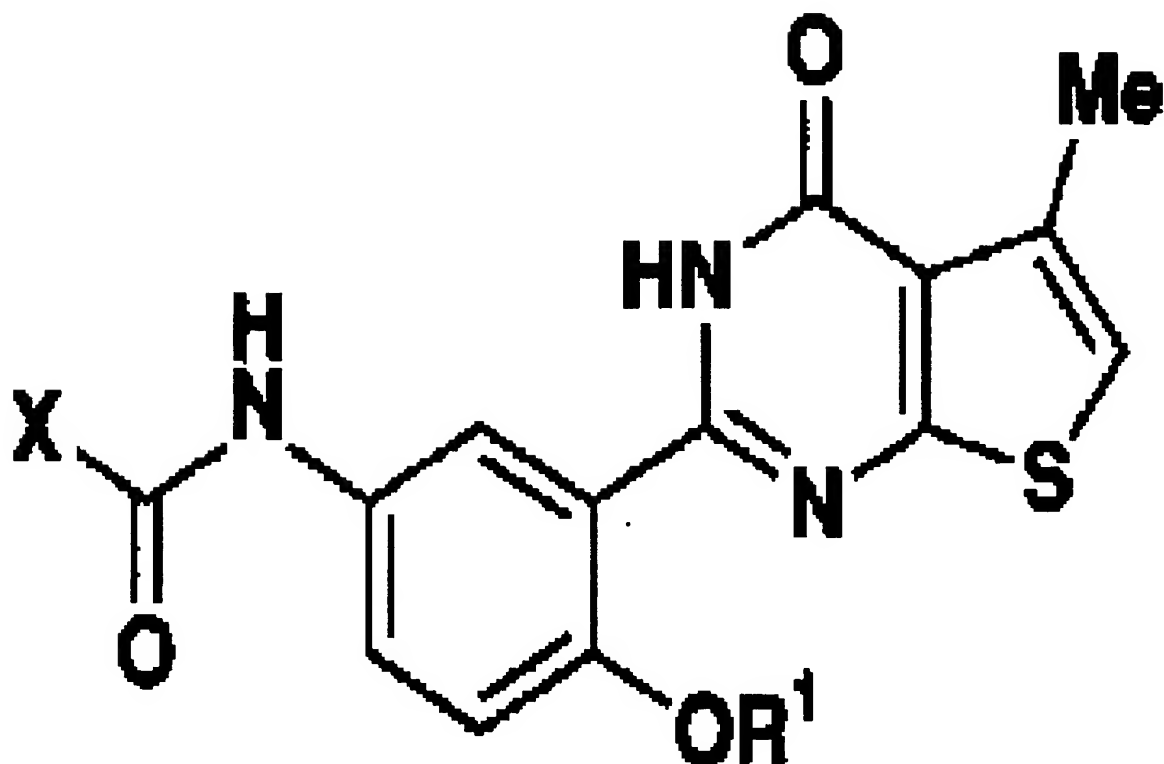
【化 1】

thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and its salt .  
which are displayed with [In Chemical Formula 2 ,  
R<sup>1</sup> shows alkyl group of number of carbon  
atoms 1~4 , Y shows amino group or nitro group . ]

[Claim (s )]

[Claim 1 ]

[Chemical Formula 1 ]



[化 1 中、R<sup>1</sup>は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、X はフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ基または R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N 基を示す。ここで R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数 1~4 個のアルキル基または炭素数 2~4 個のヒドロキシアルキル基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

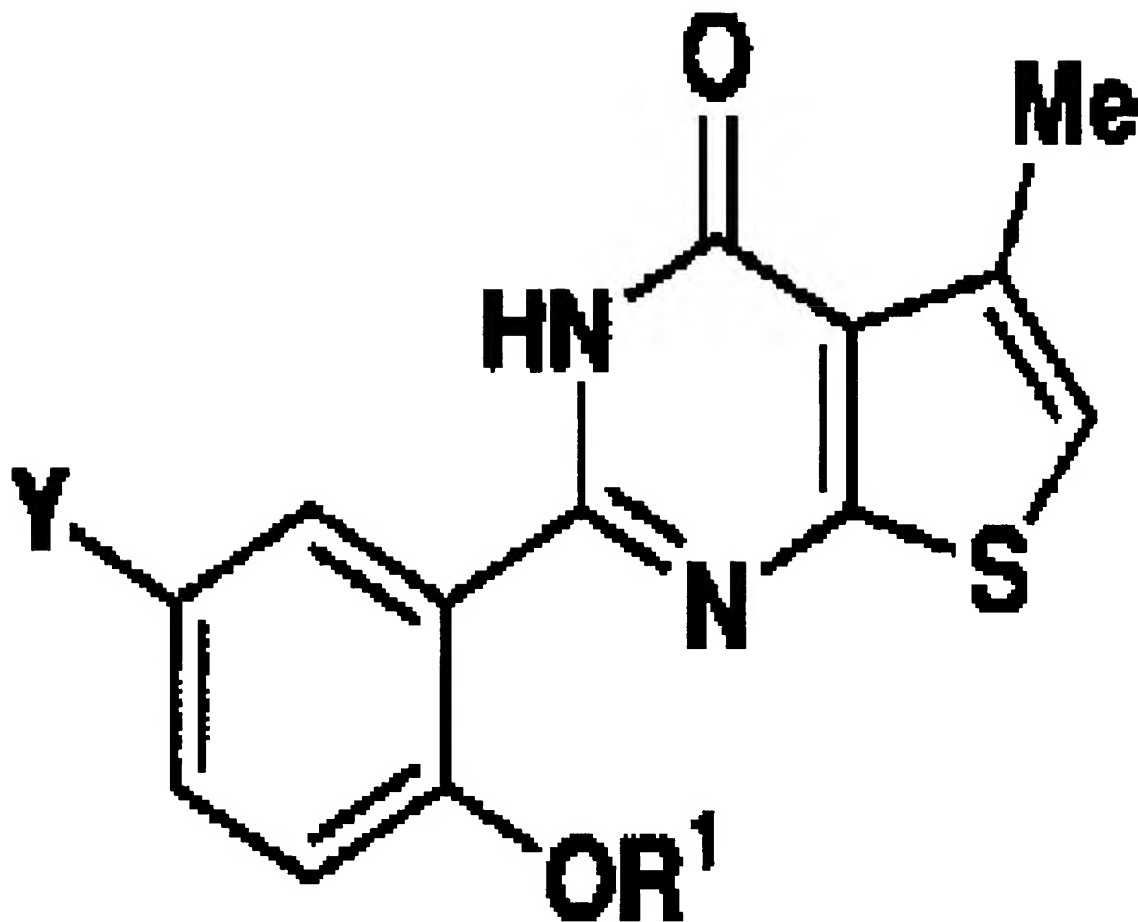
【請求項 2】

【化 2】

thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and its salt . which are displayed with [In Chemical Formula 1 , R<sup>1</sup> shows alkyl group of number of carbon atoms 1~4 , X the phenoxy group , morpholino group , piperidino group , pyrrolidino group , 4- [karubetokishipiperijino ] basis, 4 - shows (2 -hydroxyethyl ) piperazino group or R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N group . R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> shows alkyl group of identical or different hydrogen atom , number of carbon atoms 1~4 or hydroxyalkyl group or carbinol group of carbon number 2~4 here. ]

[Claim 2 ]

[Chemical Formula 2 ]



[化 2 中、R<sup>1</sup> は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、Y はアミノ基またはニトロ基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩。

#### Specification

##### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【産業上の利用分野】

本発明は、サイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有するチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体に関する。

##### 【0002】

##### 【従来技術】

従来、チエノピリミジン骨格を有するサイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤として、特開平 2-56484 号の化合物が知られているが、その阻害作用は弱いものであった。

thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and its salt . which are displayed with [In Chemical Formula 2 , R<sup><sup>1</sup></sup> shows alkyl group of number of carbon atoms 1~4 , Y shows amino group or nitro group . ]

##### [Description of the Invention ]

##### [0001]

##### [Field of Industrial Application ]

this invention regards thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative which possesses cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibition .

##### [0002]

##### [Prior Art ]

Until recently, compound of Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 56484 number is known as cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibitor which possesses thienopyrimidine skeleton ,, but as for inhibition weak ones.



【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、強いサイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、サイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を鋭意検討した結果、ある種のチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン骨格を有する化合物が当該目的を満たすことを見だし、さらにその知見に基づき本発明を完成した。

【0005】

すなわち本発明は、

【0006】

【化 3】

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

Times to which objective of this invention offers compound which possesses strong cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibition, are consequently hypertension, angina pectoris, heart failure, myocardial infarct, arteriosclerosis, asthma, bronchitis or other chronic reversible occlusive pneumonia, endogenous eczema and can be useful to allergic rhinitis or other treatment.

[0004]

[Means to Solve the Problems]

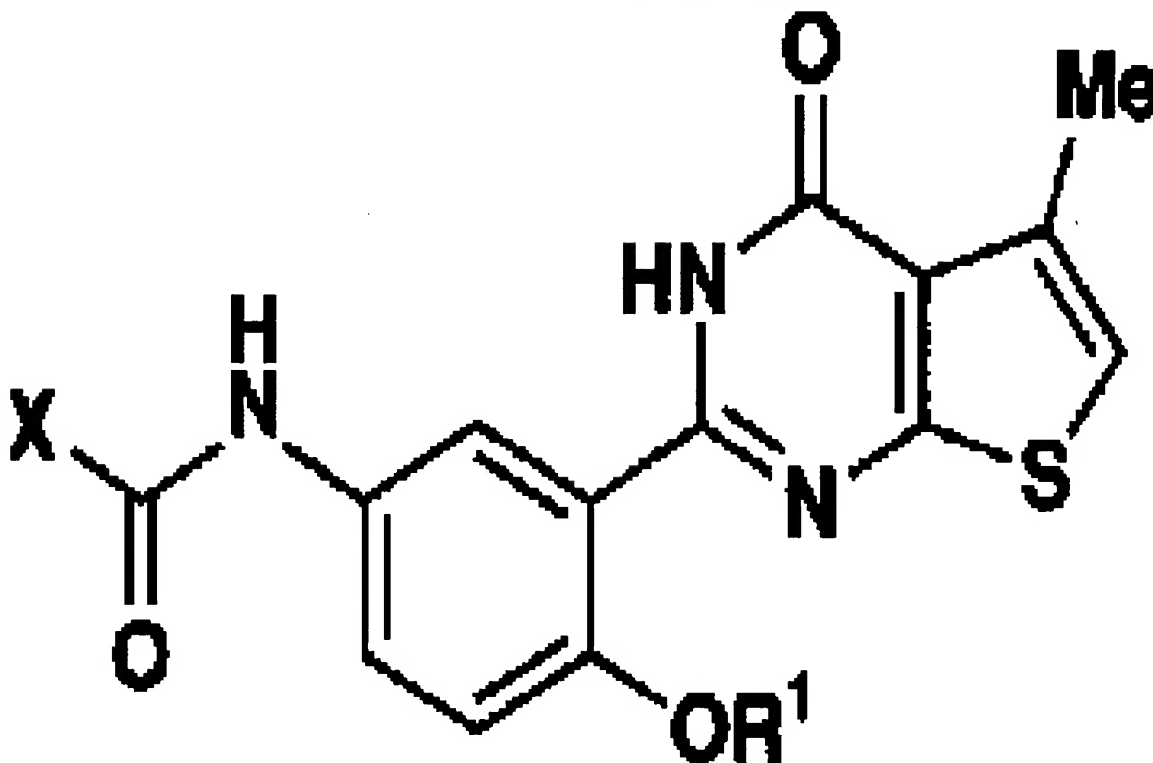
these inventors compound which possesses cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibition result of diligent investigation, discovered fact that compound which possesses thieno [2 and 3 -d] pyrimidine -4- on skeleton of a certain kind fills up this said objective, completed this invention furthermore on basis of knowledge.

[0005]

Namely as for this invention,

[0006]

[Chemical Formula 3]



【0007】

[0007]

[化 3 中、R<sup>1</sup> は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、X はフェノキシ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、4-カルベトキシピペリジノ基、4-(2-ヒドロキエチル)ピペラジノ基または R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N 基を示す。ここで R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数 1~4 個のアルキル基または炭素数 2~4 個のヒドロキアルキル基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩および

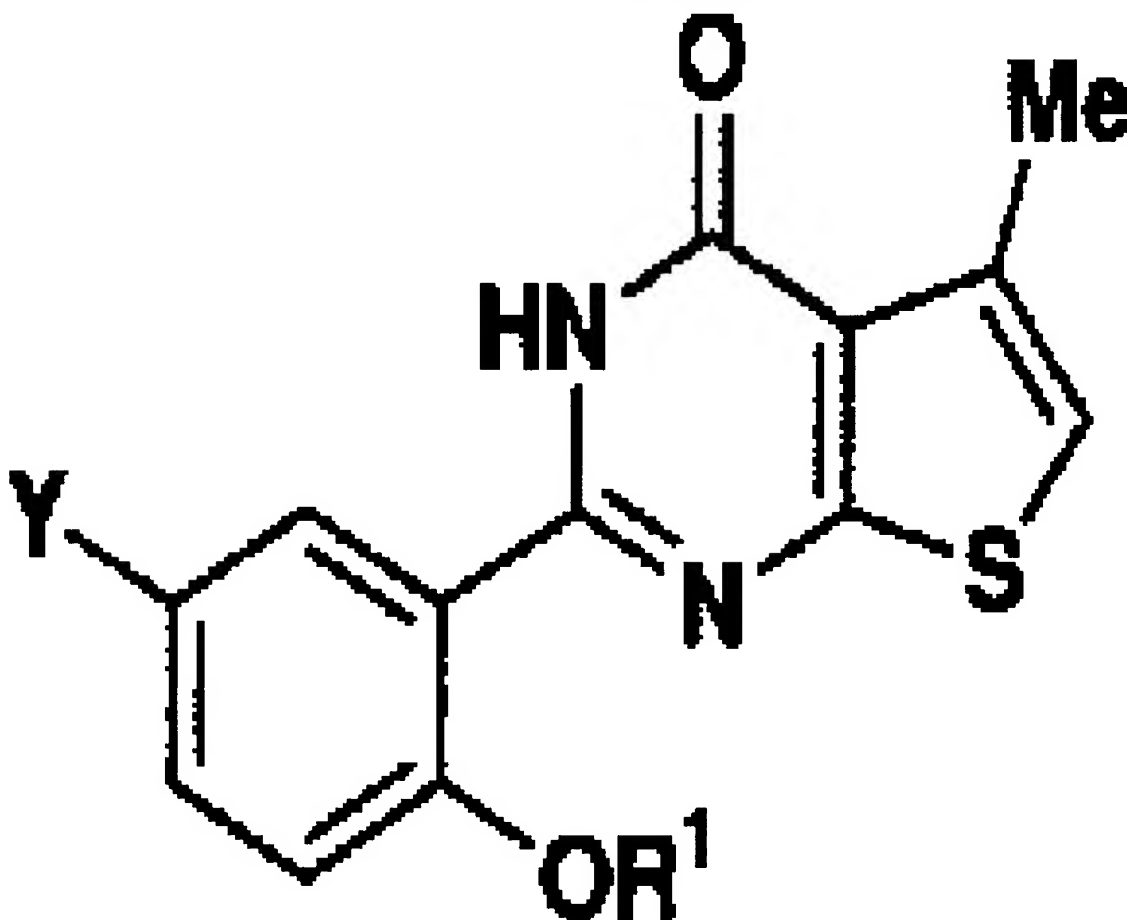
【0008】

【化 4】

thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and its salt which are displayed with [In Chemical Formula 3 , R<sup><sup>1</sup></sup> shows alkyl group of number of carbon atoms 1~4 , X the phenoxy group , morpholino group , piperidino group , pyrrolidino group , 4-[karubetokishipiperijino ] basis, 4 - shows (2 -hydroxyethyl ) piperazino group or R<sup><sup>2</sup></sup>R<sup><sup>3</sup></sup>N group . R<sup><sup>2</sup></sup>, R<sup><sup>3</sup></sup> shows alkyl group of identical or different hydrogen atom , number of carbon atoms 1~4 or hydroxyalkyl group or carbinol group of carbon number 2~4 here. ] and

【0008】

[Chemical Formula 4 ]



【0009】

[化 4 中、R<sup>1</sup> は炭素原子数 1~4 個のアルキル基を示し、Y はアミノ基またはニトロ基を示す。]で表わされるチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体およびその塩である。

【0010】

【0009】

It is a thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on derivative and a its salt which are displayed with [In Chemical Formula 4 , R<sup><sup>1</sup></sup> shows alkyl group of number of carbon atoms 1~4 , Y shows amino group or nitro group . ].

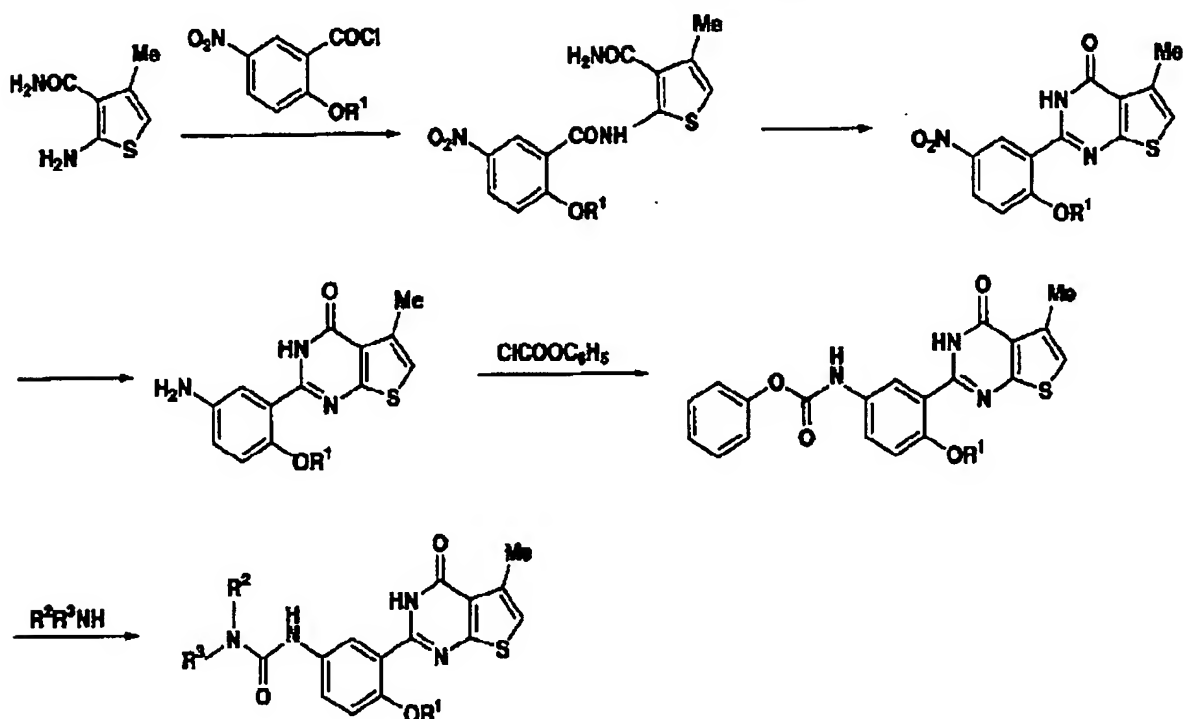
【0010】

本発明において炭素原子数 1~4 個のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などの直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を、炭素原子数 2~4 個のヒドロキシアルキル基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基などの直鎖状または分枝鎖状のヒドロキシアルキル基をいう。

本発明の化合物は、例えば化 5 に示す製造スキームにより製造することができる。

[0011]

【化 5】



[0012]

[化 5 中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および R<sup>3</sup>、は前記と同意義である。]

出発原料である化 6 で表わされる 2-アミノチオフェン-3-カルボキサミド

[0013]

【化 6】

Regarding to this invention, alkyl group of number of carbon atoms 1~4, alkyl group of the methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group or other straight chain or branched chain, hydroxyalkyl group or carbinol group of number of carbon atoms 2~4, 2-hydroxyethyl group, 3-number of moles of substituted hydroxypropyl groups, ethyl 2-hydroxypropanoate jp11 is hydroxyalkyl group or carbinol group of basis and the ethyl 2-hydroxy-2-methylpropanoate methyl propyl group or other straight chain or branched chain.

It can produce compound of this invention, with production scheme which is shown in for example Chemical Formula 5.

[0011]

[Chemical Formula 5]

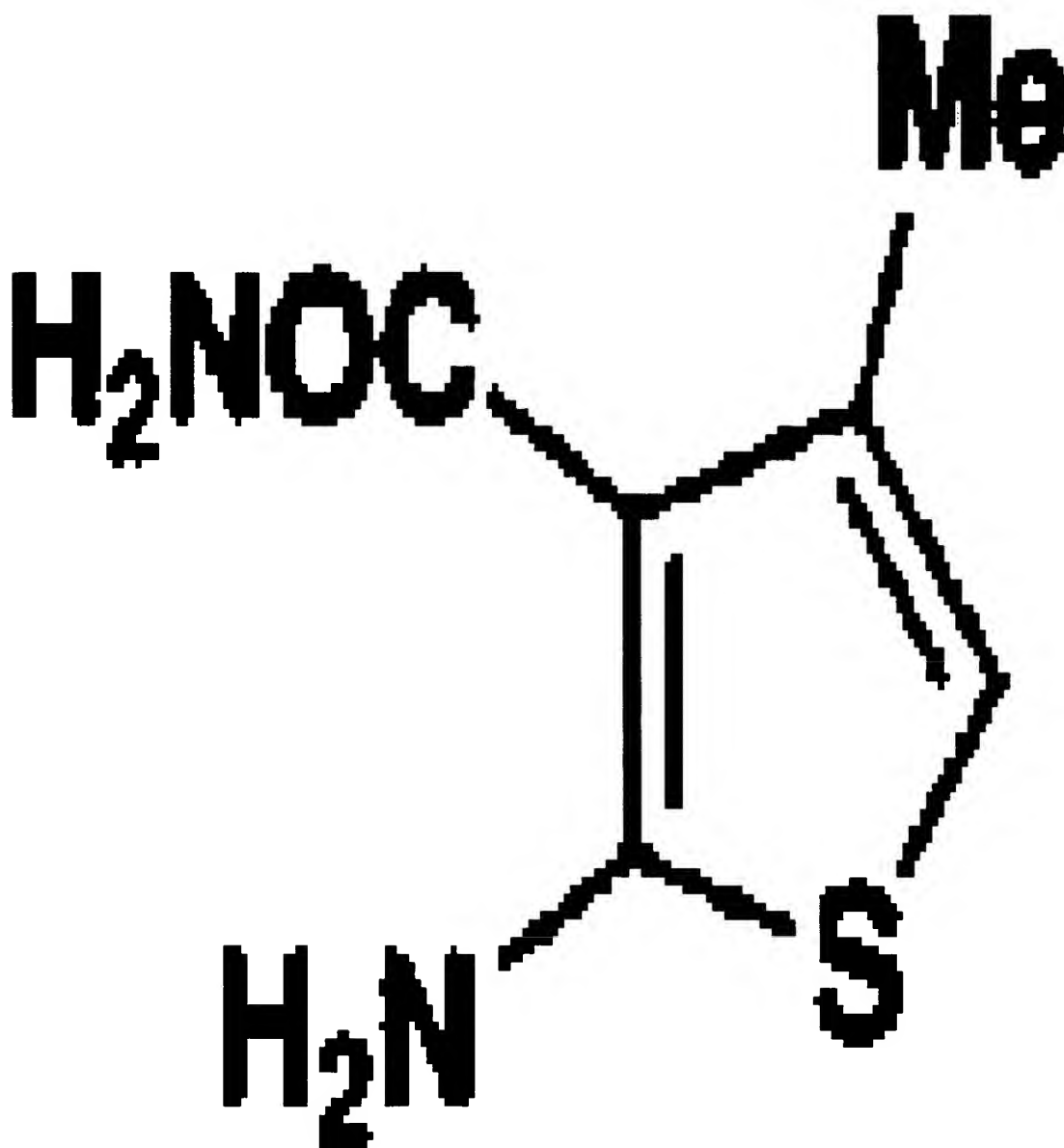
[0012]

[In Chemical Formula 5, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, are same meaning as description above.]

2-amino thiophene-3-carboxamide where it is displayed with Chemical Formula 6 which is a starting material

[0013]

[Chemical Formula 6]



【0014】

と

【0015】

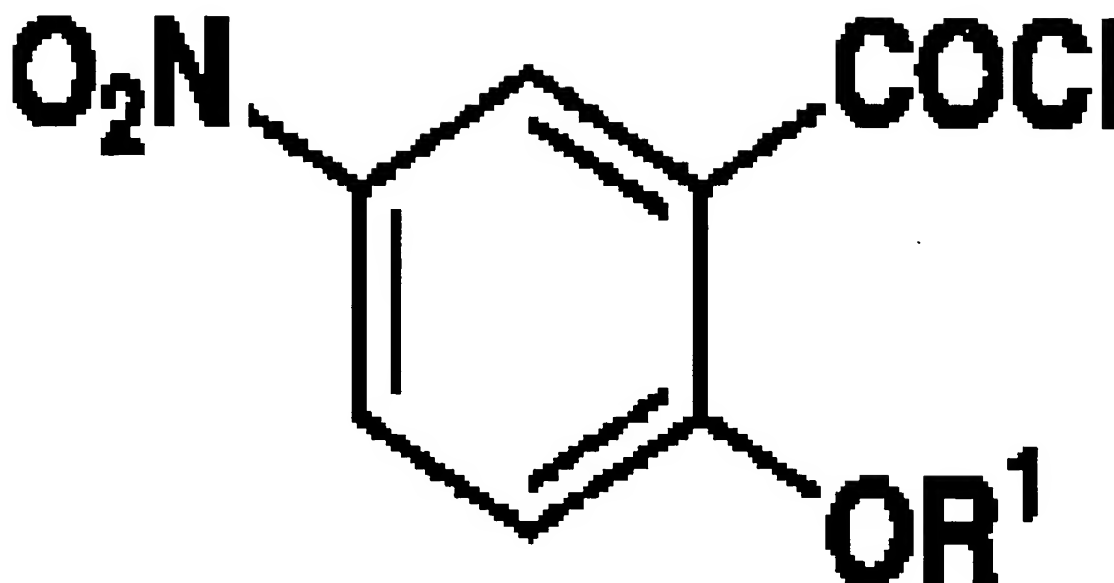
【化 7】

[0014]

With

[0015]

[Chemical Formula 7 ]



【0016】

[化7中、 $\text{R}^1$ は前記と同意義である。]で表わされる化合物を塩基存在下反応させ、

【0017】

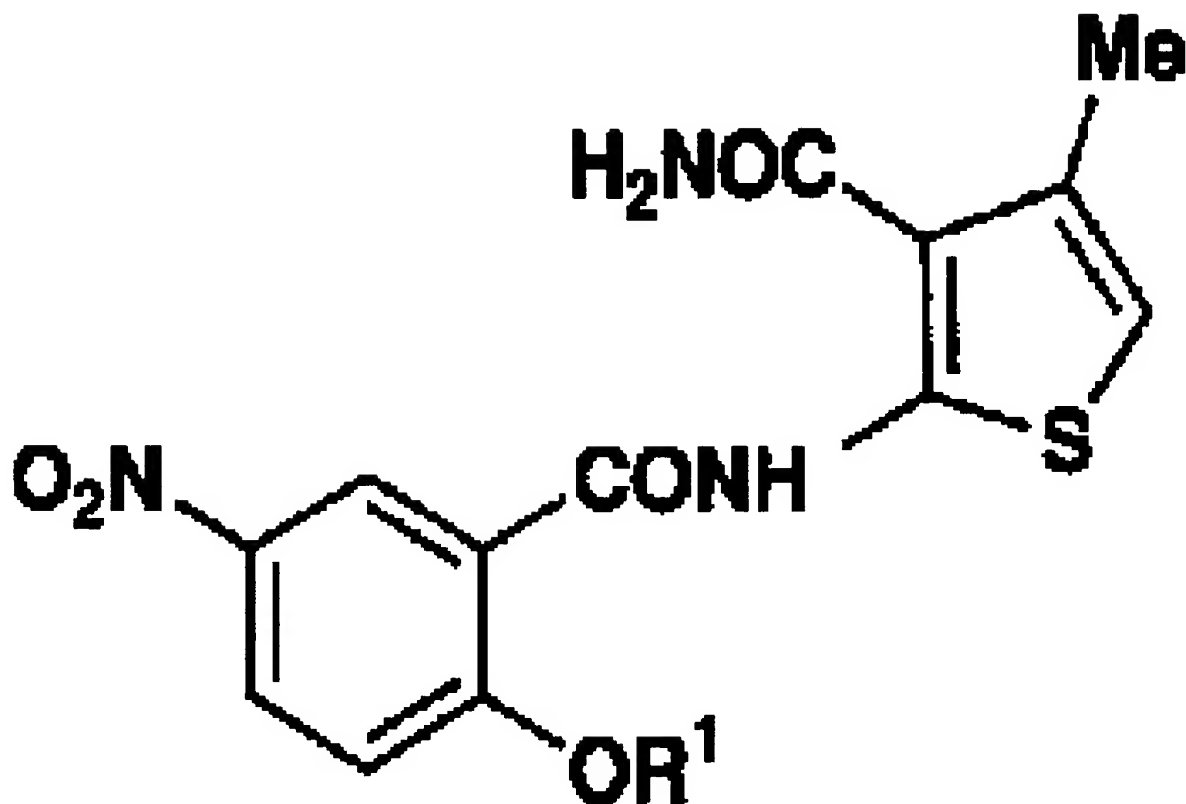
【化8】

[0016]

compound which is displayed with [In Chemical Formula 7 ,  $\text{R}^{\text{sup}1}$  is same meaning as description above. ] under base existingreacting,

[0017]

[Chemical Formula 8 ]



【0018】

[化 8 中、 $\text{R}^1$  は前記と同意義である。] で表わされる化合物を得る。

【0019】

ここで、塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いることができ、反応溶媒としては N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒を単独または混合して用いることができる。

反応温度は 0 deg C から還流温度である。

【0020】

ついで、化 8 で表わされる化合物を塩基で処理することにより、

【0021】

【化 9】

[0018]

compound which is displayed with [In Chemical Formula 8 ,  $\text{R}^1$  is same meaning as description above. ] is obtained.

[0019]

Here, be able to use triethylamine , pyridine or other organic base , alone or mixing N, N- dimethylformamide , tetrahydrofuran , acetone , chloroform , dichloromethane or other solvent as the reaction solvent , you can use as base .

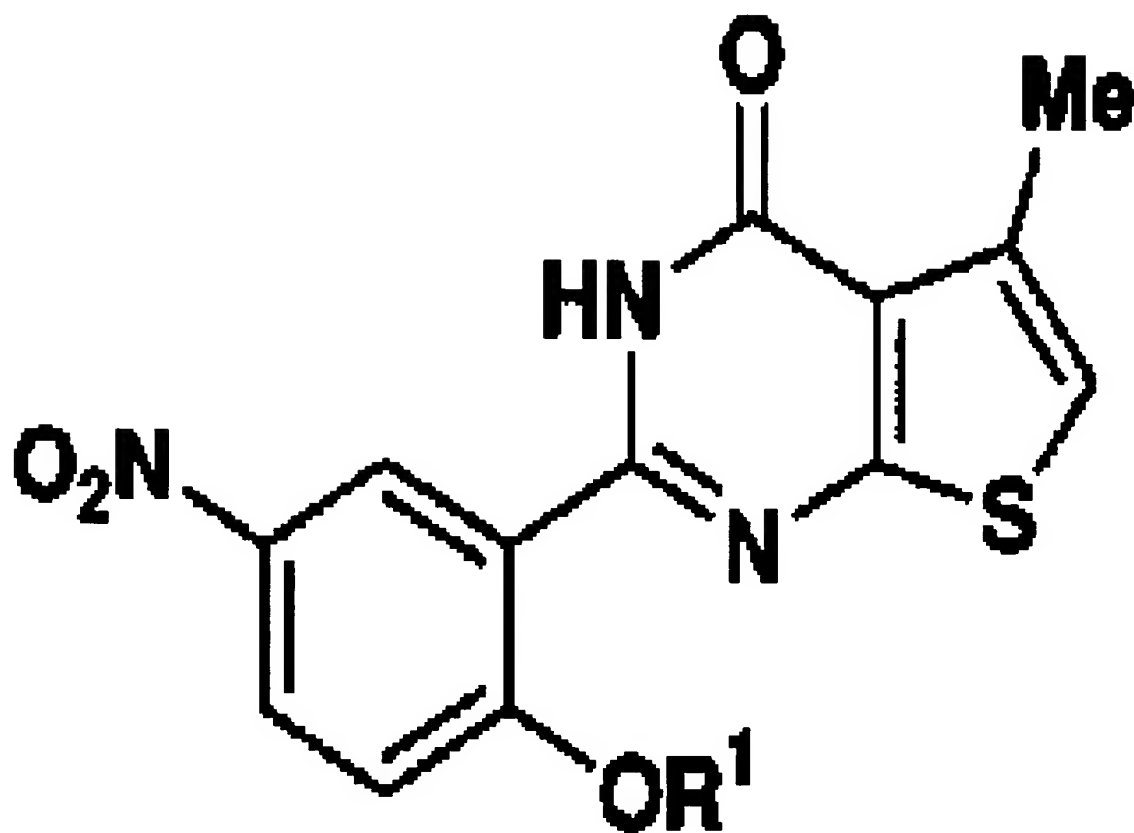
reaction temperature is reflux temperature from 0 deg C.

[0020]

In treating compound which next, is displayed with Chemical Formula 8 with the base depending,

[0021]

[Chemical Formula 9 ]



【0022】

[化9中、R<sup>1</sup>は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得、化9のニトロ基を還元することにより

【0023】

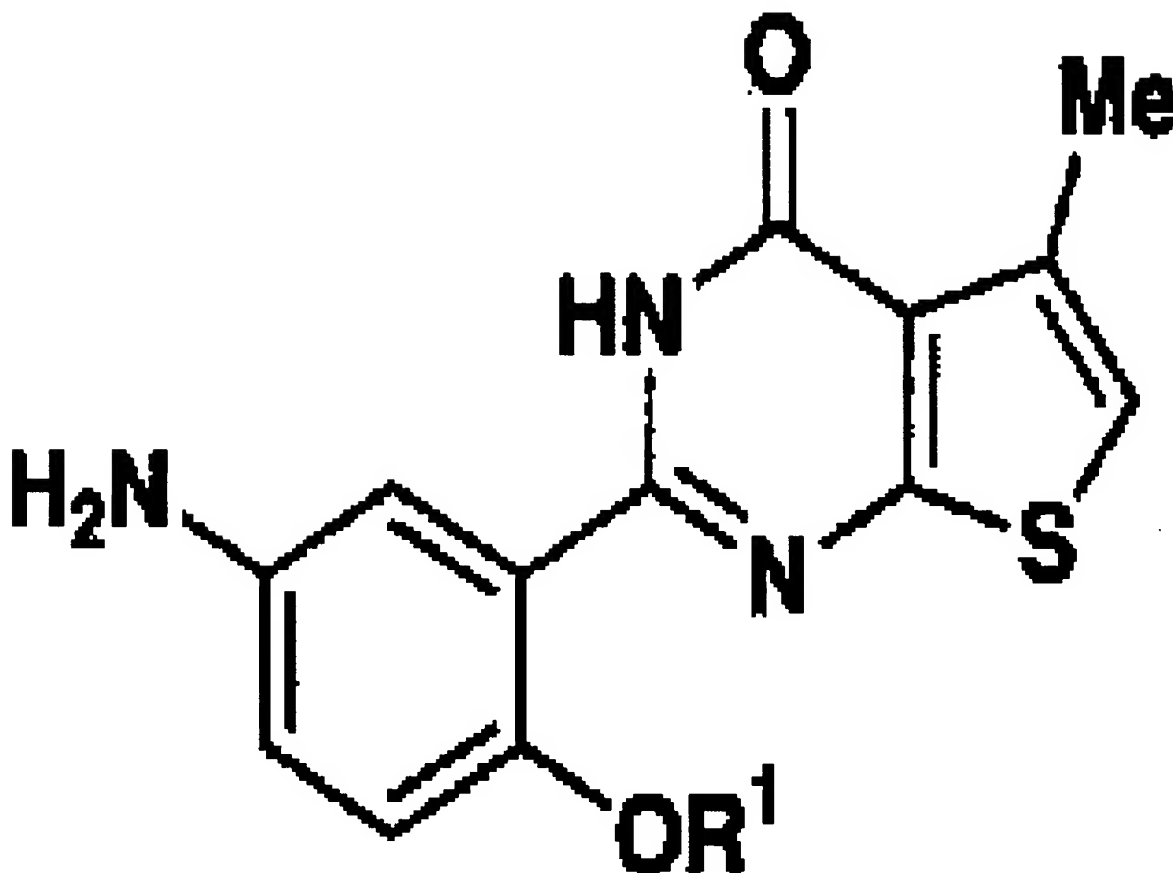
【化10】

[0022]

In obtaining compound which is displayed with [In Chemical Formula 9, R<sup>1</sup> is same meaning as description above. ], reducing the nitro group of Chemical Formula 9 depending

[0023]

[Chemical Formula 10]



【0024】

[化 10 中、R<sup>1</sup> は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得る。

【0025】

ここで、用いる塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を用いることができ、また、過酸化水素水を添加することができる。

反応温度は室温から還流温度である。

【0026】

また、還元剤としてはパラジウム炭素-水素、塩化ニッケル-水素化ホウ素ナトリウム、鉄-酢酸等の還元剤を用いることができ、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒を単独または混合して用いることができる。

反応温度は 0 deg C から還流温度である。

【0024】

compound which is displayed with [In Chemical Formula 10 , R<sup>1</sup> is same meaning as description above. ] is obtained.

【0025】

Be able to use potassium hydroxide , sodium hydroxide or other inorganic base , be able to use methanol , ethanol or other alcoholic solvent , in addition, the hydrogen peroxide water can be added as reaction solvent here, as base which is used.

reaction temperature is reflux temperature from room temperature .

【0026】

In addition, palladium-carbon -hydrogen , nickel chloride -sodium borohydride \*, be able to use iron -acetic acid or other reductant , alone or mixing methanol , ethanol , tetrahydrofuran , acetic acid or other solvent as reaction solvent , you can use as reductant .

reaction temperature is reflux temperature from 0 deg C.



【0027】

ついで、化 10 で表わされる化合物に塩基存在下、クロロギ酸フェニルを反応させ、

【0028】

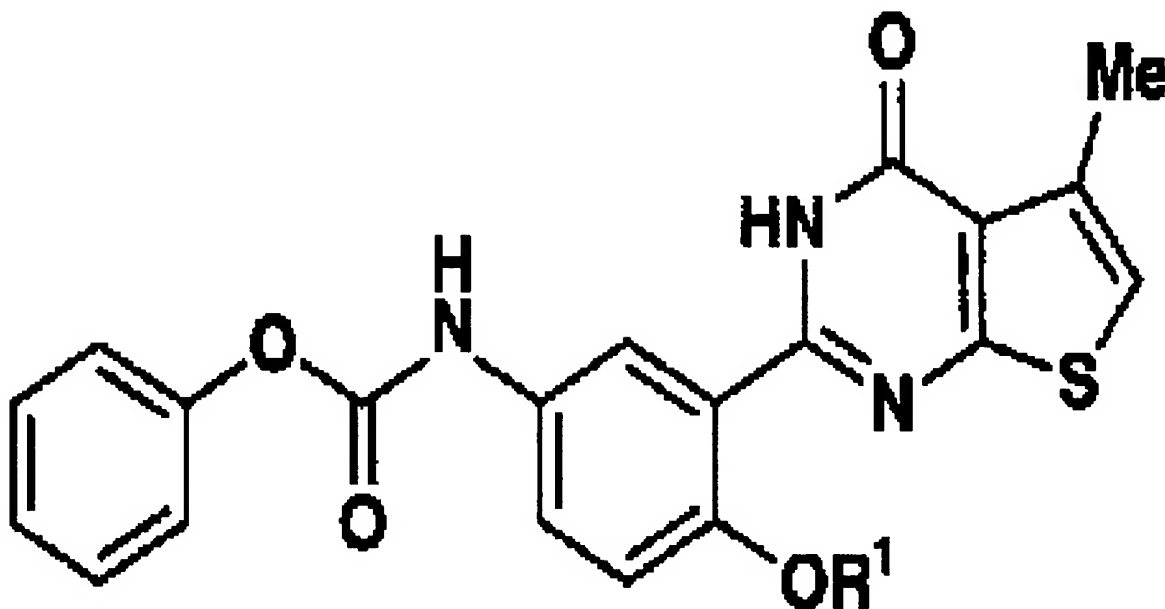
【化 11】

【0027】

Next, under base existing, chloro formic acid phenyl reacting to compound which is displayed with Chemical Formula 10 ,

【0028】

[Chemical Formula 11 ]



【0029】

[化 11 中、R¹ は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得る。

【0030】

ここで、用いる塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いることができ、反応溶媒としては N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等の溶媒を用いることができる。

反応温度は室温から還流温度である。

【0031】

ついで、化 11 で表わされる化合物と 1~5 当量の式

$$R^2R^3NH \text{ (I)}$$

[式 I 中、R² および R³ は前記と同意義である。]で表わされるアミンを反応させることにより

【0032】

【0029】

compound which is displayed with [In Chemical Formula 11 , R<sup>1</sup> is same meaning as description above. ] is obtained.

【0030】

Be able to use triethylamine , pyridine or other organic base , N,N- dimethylformamide , [tetrahydrofuran ], acetone or other solvent can be used as the reaction solvent here, as base which is used.

reaction temperature is reflux temperature from room temperature .

【0031】

Formula of compound and 1 - 5 equivalent which next, are displayed with Chemical Formula 11

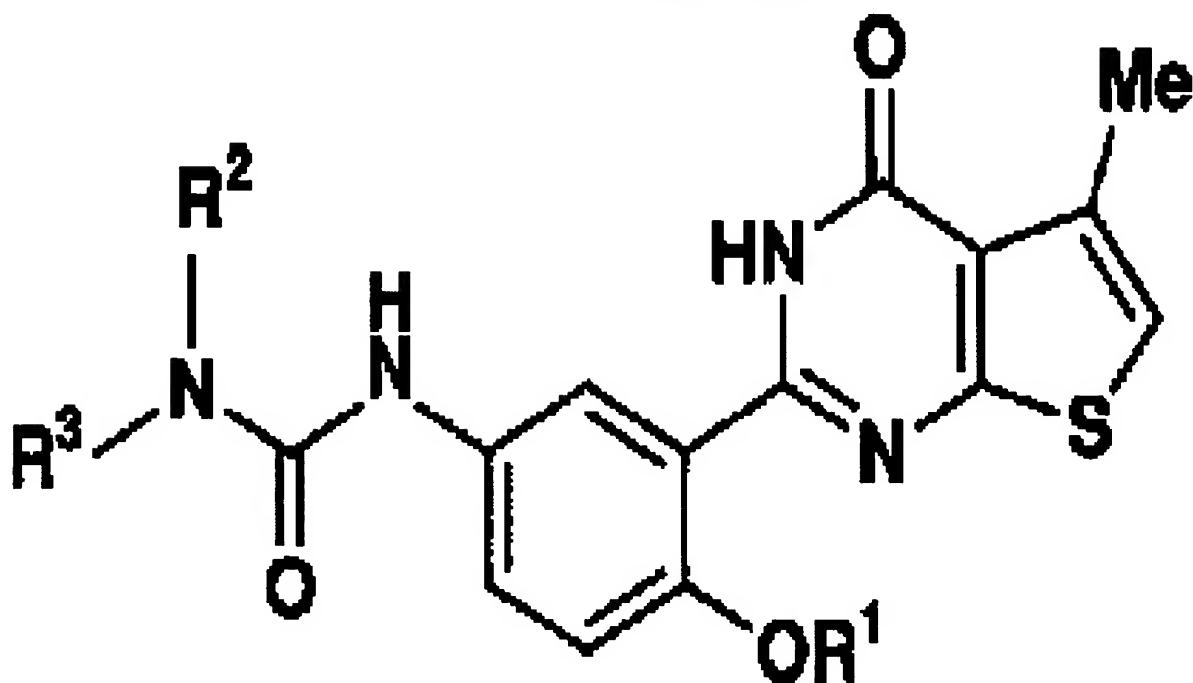
$$R^{2\text{sup}}R^{3\text{sup}}NH \text{ (I)}$$

amine which is displayed with [In Formula I , R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are same meaning as description above. ] in reacting depending

【0032】

【化 12】

[Chemical Formula 12]



【0033】

[化 12 中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である。]で表わされる化合物を得ることができる。

【0034】

ここで、反応溶媒としては N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等の溶媒を用いることができる。

反応温度は 0 deg C から還流温度である。

【0035】

【発明の効果】

本発明の目的は、強いサイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物を提供し、ひいては高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、動脈硬化症、喘息、気管支炎のごとき慢性可逆閉塞性肺炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの治療に役立てることにある。

【0036】

【実施例】

以下、実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0037】

【0033】

compound which is displayed with [In Chemical Formula 1 2,  $R^{<sup>1</sup>}$ ,  $R^{<sup>2</sup>}$  and  $R^{<sup>3</sup>}$  are same meaning asdescription above. ] can be acquired.

【0034】

Here, N, N- dimethylformamide , [tetorahirodofuran ], acetone or other solvent can be used as reaction solvent .

reaction temperature is reflux temperature from 0 deg C.

【0035】

[Effects of the Invention ]

Times to which objective of this invention offers compound whichpossesses strong cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibition , are consequently hypertension , angina pectoris , heart failure , myocardial infarct , arteriosclerosis , asthma , bronchitis or other chronic reversible occlusive pneumonia , endogenous eczema and can beuseful to allergic rhinitis or other treatment .

【0036】

[Working Example (s )]

Below, listing Working Example and Test Example , furthermore you explain the this invention in detail.

【0037】

また、実施例 2~10 および 12~18 により製造した化合物の構造式を表 1、2 に示す。

【0038】

#### 実施例 1

4-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルアミド)チオフェン-3-カルボキサミド

2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミド 3.12g の N,N-ジメチルホルムアミド 40ml 溶液にトリエチルアミン 2.22g(1.1 当量)を加え、氷冷下で 5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルクロライド 4.87g(1.0 当量)を滴下して、1 時間攪拌した。

一晩放置後、反応溶液を水にあげ、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して標題化合物 3.97g を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0039】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.96(2H, sext, J=7Hz), 2.37(3H, s), 4.47(2H, t, J=7Hz), 6.75(1H, s), 7.20(1H, bs), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, bs), 8.43(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.80(1H, d, J=2Hz), 12.75(1H, s)。

【0040】

#### 実施例 2

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

4-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシベンゾイルアミド)チオフェン-3-カルボキサミド 3.69g のメタノール 20ml 懸濁液に、水酸化カリウム 1.72g(3.0 当量)の水 20ml 溶液を加え、6 時間還流した。

反応溶液を水にあげ、塩酸酸性にして析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して標題化合物 1.97g を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0041】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.22(3H, t, J=7Hz), 2.09(2H, sext, J=7Hz), 2.62(3H, s), 4.33(2H, t, J=7Hz), 6.89(1H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 8.36(1H, dd, J=2, 8Hz), 9.41(1H, d, J=2Hz), 10.95(1H, bs)。

【0042】

#### 実施例 3

2-(5-アミノ-2-プロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

In addition, structural formula of compound which is produced with Working Example 2~10 and 12 - 18 is shown in Table 1, 2.

【0038】

#### Working Example 1

4-methyl-2-(5-nitro-2-propoxy benzoyl amide) thiophene-3-carboxamide

2-amino-4-methyl thiophene-3-carboxamide 3.12g 5-nitro-2-propoxy benzoyl chloride 4.87g dripping (1.0 equivalent) to N, N-dimethylformamide 40ml solution with under ice cooling including triethylamine 2.22g (1.1 equivalent), 1 hour it agitated.

After overnight leaving, you opened reaction solution to water, you filtered crystal which was precipitated, reduced pressure drying did and acquired the title compound 3.97g.

This without refining it used for following reaction.

【0039】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm; 0.95 (3 H, t, J=7Hz), 1.96 (2 H, sext, J=7Hz), 2.37 (3 H, s), 4.47 (2 H, t, J=7Hz), 6.75 (1 H, s), 7.20 (1 H, bs), 7.53 (1 H, d, J=8Hz), 7.65 (1 H, bs), 8.43 (1 H, dd, J=2, 8Hz), 8.80 (1 H, d, J=2Hz), 12.75 (1 H, s).

【0040】

#### Working Example 2

3 and 4-dihydro-5-methyl-2-(5-nitro-2-propoxy phenyl)thieno [2 and 3-d] pyrimidine-4-on

4-methyl-2-in methanol 20ml suspension of (5-nitro-2-propoxy benzoyl amide) thiophene-3-carboxamide 3.69g, 6 hours reflux it did including the water 20 ml solution of potassium hydroxide 1.72g (3.0 equivalent).

You opened reaction solution to water, you filtered crystal which it precipitated in hydrochloric acid acidity reduced pressure drying did and acquired title compound 1.97g.

This without refining it used for following reaction.

【0041】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm; 1.22 (3 H, t, J=7Hz), 2.09 (2 H, sext, J=7Hz), 2.62 (3 H, s), 4.33 (2 H, t, J=7Hz), 6.89 (1 H, s), 7.18 (1 H, d, J=8Hz), 8.36 (1 H, dd, J=2, 8Hz), 9.41 (1 H, d, J=2Hz), 10.95 (1 H, bs).

【0042】

#### Working Example 3

2-(5-amino-2-propoxy phenyl)-3 and 4-dihydro-5-methyl thieno [2 and 3-d] pyrimidine-4-on

塩化ニッケル六水和物 2.62g(2.0 当量)のメタノール 30ml 溶液に 3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(5-ニトロ-2-プロポキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 1.90g とテトラヒドロフラン 70ml を加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.82g(4.0 当量)を少しずつ加えた。

反応溶液を室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。

残留物を 2N 塩酸 60ml 溶液に溶解し、氷冷下アンモニア水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出して乾燥した。

溶媒を減圧留去して標題化合物 1.45g を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0043】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.15(3H,t,J=7Hz), 1.98(2H,sext,J=7Hz), 2.61(3H,s), 4.10(2H,t,J=7Hz), 6.7~7.0(3H,m), 7.83(1H,d,J=2Hz), 11.44(1H,bs)。

【0044】

#### 実施例 4

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

2-(5-アミノ-2-プロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 1.34g の N,N-ジメチルホルムアミド 20ml 溶液にトリエチルアミン 0.52g(1.2 当量)を加え、氷冷下クロロギ酸フェニル 0.80g(1.2 当量)を滴下した。

反応混合液を室温で 3 時間攪拌した後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化させた。

得られた結晶を濾取、乾燥して標題化合物 1.22g を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0045】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.17(3H,t,J=7Hz), 2.01(2H,sext,J=7Hz), 2.61(3H,s), 4.18(2H,t,J=7Hz), 6.81(1H,s), 7.0~7.5(7H,m), 7.85(1H,dd,J=2,8Hz), 8.37(1H,d,J=2Hz), 11.31(1H,bs)。

【0046】

under ice cooling sodium borohydride \* 0.82 g (4.0 equivalent ) was added to methanol 30ml solution of nickel chloride hexahydrate 2.62g (2.0 equivalent ) little by little 3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- including (5 -nitro -2- propoxy phenyl ) thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on 1.90g and tetrahydrofuran 70ml .

reaction solution 2 hours after agitating, solvent vacuum distillation was done with room temperature .

It melted residue in 2 Nhydrochloric acid 60ml solution , after neutralizing with under ice cooling aqueous ammonia ,extracting with ethylacetate , it dried.

vacuum distillation doing solvent , it acquired title compound 1.45g.

This without refining it used for following reaction.

【0043】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;δ ppm ;1.15 (3 H, t, J=7Hz ), 1.98 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.61 (3 H, s ), 4.10 (2 H, t, J=7Hz ), 6.7 - 7.0 (3 H, m ), 7.83(1 H, d, J=2Hz ), 11.44 (1 H, bs ).

【0044】

#### Working Example 4

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

2 - (5 -amino -2- propoxy phenyl ) - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno under ice cooling chloro formic acid phenyl 0.80g (1.2 equivalent ) was dripped to N, N-dimethylformamide 20ml solution of the[2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on 1.34g including triethylamine 0.52g (1.2 equivalent ).

3 hours after agitating, you opened reaction mixture to water with the room temperature , extracted with ethylacetate .

After drying, vacuum distillation doing solvent , crystallization it did residue which it acquires with ethylacetate -hexane .

Filtering and drying crystal which it acquires it acquired the title compound 1.22g.

This without refining it used for following reaction.

【0045】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ;δ ppm ;1.17 (3 H, t, J=7Hz ), 2.01 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.61 (3 H, s ), 4.18 (2 H, t, J=7Hz ), 6.81 (1 H, s ), 7.0 - 7.5(7 H, m ), 7.85 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 8.37 (1 H, d, J=2Hz ), 11.31 (1 H, bs ).

【0046】

## 実施例 5

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(モルホリノカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン 500mg の N,N-ジメチルホルムアミド 20ml 溶液に、モルホリン 300mg(3.0 当量)を 80 deg C で 3 時間撹拌した。

反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル)で精製して標題化合物 343mg を得た。

【0047】

m.p. 184~186 deg C.

【0048】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.17(3H,t,J=7Hz), 2.00(2H,sext,J=7Hz), 2.60(3H,s), 3.50(4H,t,J=5Hz), 3.77(4H,t,J=5Hz), 4.17(2H,t,J=7Hz), 6.49(1H,s), 6.79(1H,s), 7.01(1H,d,J=8Hz), 7.85(1H,dd,J=2,8Hz), 8.14(1H,d,J=2Hz), 11.34(1H,bs)。

【0049】

## 実施例 6

3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(ピペリジノカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

## 実施例 5

と同様にして3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとピペリジンから標題化合物を得た。

【0050】

m.p. 218~221 deg C.

【0051】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.16(3H,t,J=7Hz), 1.5~1.7(6H,m), 2.00(2H,sext,J=7Hz), 2.60(3H,s), 3.4~3.5(4H,m), 4.16(2H,t,J=7Hz), 6.51(1H,s), 6.78(1H,s), 7.00(1H,d,J=8Hz), 7.89(1H,dd,J=2,8Hz), 8.11(1H,d,J=2Hz), 11.37(1H,bs)。

【0052】

## 実施例 7

## Working Example 5

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- [5 - (morpholino carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- in N, N- dimethylformamide 20ml solution of [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on 500mg , morpholine 300mg (3.0 equivalent ) 3 hours was agitated with 80 deg C.

You opened reaction solution to water, extracted with ethylacetate .

After drying, vacuum distillation doing solvent , refining residue which itacquires with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent ,ethylacetate ), it acquired title compound 343mg .

【0047】

m.p.184~186deg C.

【0048】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.17 (3 H, t, J=7Hz ), 2.00 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.60 (3 H, s ), 3.50 (4 H, t, J=5Hz ), 3.77 (4 H, t, J=5Hz ), 4.17 (2 H, t, J=7Hz ), 6.49 (1 H, s ), 6.79 (1 H, s ), 7.01 (1 H, d, J=8Hz ), 7.85 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 8.14 (1 H, d, J=2Hz ), 11.34 (1 H, bs ).

【0049】

## Working Example 6

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- [5 - (piperidinocarbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

## Working Example 5

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- title compound was acquired from [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and piperidine with to similar.

【0050】

m.p.218~221deg C.

【0051】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.16 (3 H, t, J=7Hz ), 1.5 - 1.7 (6 H, m ), 2.00 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.60 (3 H, s ), 3.4 - 3.5 (4 H, m ), 4.16 (2 H, t, J=7Hz ), 6.51 (1 H, s ), 6.78 (1 H, s ), 7.00 (1 H, d, J=8Hz ), 7.89 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 8.11 (1 H, d, J=2Hz ), 11.37 (1 H, bs ).

【0052】

## Working Example 7

3,4-ジヒドロ-2-[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

#### 実施例 5

と同様にして3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンと1-ピペラジンエタノールから標題化合物を得た。

【0053】

m.p. 169~171 deg C.

【0054】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.17(3H, t, J=7Hz), 2.00(2H, sext, J=7Hz), 2.5~2.7(6H, m), 2.61(3H, s), 3.55(4H, t, J=5Hz), 3.68(2H, t, J=5Hz), 4.17(2H, t, J=7Hz), 6.49(1H, s), 6.78(1H, s), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.14(1H, d, J=2Hz), 11.34(1H, bs)。

【0055】

#### 実施例 8

3,4-ジヒドロ-2-[5-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

#### 実施例 5

と同様にして3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとN-メチルエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0056】

m.p. 197~199 deg C.

【0057】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.13(3H, t, J=7Hz), 1.97(2H, sext, J=7Hz), 2.61(3H, s), 3.05(3H, s), 3.52(2H, t, J=5Hz), 3.75(1H, t, J=5Hz), 3.89(2H, q, J=5Hz), 4.09(2H, t, J=7Hz), 6.76(1H, s), 6.89(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s), 7.77(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.98(1H, d, J=2Hz), 11.32(1H, s)。

【0058】

#### 実施例 9

2-[5-[[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

#### 実施例 5

3 and 4 -dihydro -2- [5 - [[4 - (2 -hydroxyethyl ) piperazino ] carbonyl amino ] - 2 -propoxy phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

#### Working Example 5

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and title compound was acquired from 1-piperazine ethanol with to similar.

【0053】

m.p.169~171deg C.

【0054】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.17 (3 H, t, J=7Hz ), 2.00 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.5 - 2.7 (6 H, m ), 2.61 (3 H, s ), 3.55 (4 H, t, J=5Hz ), 3.68 (2 H, t, J=5Hz ), 4.17 (2 H, t, J=7Hz ), 6.49 (1 H, s ), 6.78 (1 H, s ), 7.01 (1 H, d, J=8Hz ), 7.85 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 8.14 (1 H, d, J=2Hz ), 11.34 (1 H, bs ).

【0055】

#### Working Example 8

3 and 4 -dihydro -2- [5 - [[N- (2 -hydroxyethyl ) -N-methylamino ] carbonyl amino ] - 2 -propoxy phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

#### Working Example 5

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- title compound was acquired from [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and N- methyl ethanolamine with to similar.

【0056】

m.p.197~199deg C.

【0057】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.13 (3 H, t, J=7Hz ), 1.97 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.61 (3 H, s ), 3.05 (3 H, s ), 3.52 (2 H, t, J=5Hz ), 3.75 (1 H, t, J=5Hz ), 3.89 (2 H, q, J=5Hz ), 4.09 (2 H, t, J=7Hz ), 6.76 (1 H, s ), 6.89 (1 H, d, J=8Hz ), 7.75 (1 H, s ), 7.77 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 7.98 (1 H, d, J=2Hz ), 11.32 (1 H, s ).

【0058】

#### Working Example 9

2 - [5 - [[screw (2 -hydroxyethyl ) amino ] carbonyl amino ] - 2 -propoxy phenyl ] - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

#### Working Example 5

と同様にして3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとジエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0059】

m.p. 205~207 deg C。

【0060】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.00(3H,t,J=7Hz), 1.77(2H,sext,J=7Hz), 2.50(3H,s), 3.43(4H,t,J=5Hz), 3.57(4H,q,J=5Hz), 4.05(2H,t,J=7Hz), 5.00(2H,t,J=5Hz), 7.12(1H,d,J=8Hz), 7.16(1H,s), 7.60(1H,dd,J=2,8Hz), 7.88(1H,d,J=2Hz), 8.62(1H,s), 11.88(1H,bs)。

【0061】

実施例 10

2-[5-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニルアミノ]-2-プロポキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

実施例 5

と同様にして3,4-ジヒドロ-5-メチル-2-[5-(フェノキシカルボニルアミノ)-2-プロポキシフェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとエタノールアミンから標題化合物を得た。

【0062】

m.p. 225~228 deg C。

【0063】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.99(3H,t,J=7Hz), 1.76(2H,sext,J=7Hz), 2.50(3H,s), 3.15(2H,q,J=5Hz), 3.44(2H,q,J=5Hz), 4.04(2H,t,J=7Hz), 4.73(1H,t,J=5Hz), 6.11(1H,t,J=5Hz), 7.10(1H,d,J=8Hz), 7.16(1H,s), 7.53(1H,dd,J=2,8Hz), 7.91(1H,d,J=2Hz), 8.63(1H,s), 11.73(1H,bs)。

【0064】

実施例 11

2-(2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルアミド)-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミド

実施例 1

と同様にして 2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミドと2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルクロライドから標題化合物を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0065】

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- title compound was acquired from [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and diethanolamine with to similar.

[0059]

m.p.205~207deg C.

[0060]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 1.00 (3 H, t, J=7Hz ), 1.77 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.50 (3 H, s ), 3.43 (4 H, t, J=5Hz ), 3.57 (4 H, q, J=5Hz ), 4.05 (2 H, t, J=7Hz ), 5.00 (2 H, t, J=5Hz ), 7.12 (1 H, d, J=8Hz ), 7.16 (1 H, s ), 7.60 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 7.88 (1 H, d, J=2Hz ), 8.62 (1 H, s ), 11.88 (1 H, bs ).

[0061]

Working Example 10

2 - [5 - [ (2 -hydroxyethyl ) amino ] carbonyl amino ] - 2 -propoxy phenyl ] - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

Working Example 5

3 and 4 -dihydro -5-methyl -2- title compound was acquired from [5 - (phenoxy carbonyl amino ) - 2 -propoxy phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and ethanolamine with to similar.

[0062]

m.p.225~228deg C.

[0063]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 0.99 (3 H, t, J=7Hz ), 1.76 (2 H, sext, J=7Hz ), 2.50 (3 H, s ), 3.15 (2 H, q, J=5Hz ), 3.44 (2 H, q, J=5Hz ), 4.04 (2 H, t, J=7Hz ), 4.73 (1 H, t, J=5Hz ), 6.11 (1 H, t, J=5Hz ), 7.10 (1 H, d, J=8Hz ), 7.16 (1 H, s ), 7.53 (1 H, dd, J=2, 8Hz ), 7.91 (1 H, d, J=2Hz ), 8.63 (1 H, s ), 11.73 (1 H, bs ).

[0064]

Working Example 11

2 - (2 -ethoxy -5-nitrobenzoyl amide ) - 4 -methyl thiophene -3- carboxamide

Working Example 1

title compound was acquired from 2 -amino -4- methyl thiophene -3- carboxamide and 2 -ethoxy -5-nitrobenzoyl chloride with to similar.

This without refining it used for following reaction.

[0065]

## 実施例 12

3,4-ジヒドロ-2-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

## 実施例 2

と同様にして 2-(2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルアミド)-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミドから標題化合物を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0066】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.68(3H,t,J=8Hz), 2.62(3H,d,J=2Hz), 4.44(2H,q,J=8Hz), 6.88(1H,bs), 7.17(1H,d,J=9Hz), 8.37(1H,dd,J=3,9Hz), 9.39(1H,d,J=3Hz), 10.92(1H,bs)。

【0067】

## 実施例 13

2-(5-アミノ-2-エトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

## 実施例 3

と同様にして 3,4-ジヒドロ-2-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンから標題化合物を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0068】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.56(3H,t,J=8Hz), 2.60(3H,d,J=2Hz), 3.62(2H,bs), 4.21(2H,q,J=8Hz), 6.78(1H,bs), 6.82(1H,dd,J=3,9Hz), 6.89(1H,d,J=9Hz), 7.82(1H,d,J=3Hz), 11.43(1H,bs)。

【0069】

## 実施例 14

3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

## 実施例 4

と同様にして 2-(5-アミノ-2-エトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとクロロギ酸フェニルから標題化合物を得た。

このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0070】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.58(3H,t,J=7Hz), 2.62(3H,d,J=2Hz), 4.26(2H,q,J=7Hz), 6.80(1H,q,J=2Hz), 7.02(1H,d,J=9Hz), 7.1~7.5(6H,m), 7.7~7.

## Working Example 12

3 and 4 -dihydro -2- (2 -ethoxy -5-nitrophenyl ) - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

## Working Example 2

2 - (2 -ethoxy -5-nitrobenzoyl amide ) - title compound was acquired from 4 -methyl thiophene -3- carboxamide with to similar.

This without refining it used for following reaction.

【0066】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de ppm ; 1.68 (3 H, t, J=8Hz ), 2.62 (3 H, d, J=2Hz ), 4.44 (2 H, q, J=8Hz ), 6.88 (1 H, bs ), 7.17 (1 H, d, J=9Hz ), 8.37 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 9.39 (1 H, d, J=3Hz ), 10.92 (1 H, bs ).

【0067】

## Working Example 13

2 - (5 -amino -2- ethoxy phenyl ) - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

## Working Example 3

3 and 4 -dihydro -2- (2 -ethoxy -5-nitrophenyl ) - 5 -methyl thieno title compound was acquired from [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on with to similar.

This without refining it used for following reaction.

【0068】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de ppm ; 1.56 (3 H, t, J=8Hz ), 2.60 (3 H, d, J=2Hz ), 3.62 (2 H, bs ), 4.21 (2 H, q, J=8Hz ), 6.78 (1 H, bs ), 6.82 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 6.89 (1 H, d, J=9Hz ), 7.82 (1 H, d, J=3Hz ), 11.43 (1 H, bs ).

【0069】

## Working Example 14

3 and 4 -dihydro -2- [2 -ethoxy -5- (phenoxy carbonyl amino ) phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

## Working Example 4

2 - (5 -amino -2- ethoxy phenyl ) - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno title compound was acquired from [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and chloro formic acid phenyl with to similar.

This without refining it used for following reaction.

【0070】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de ppm ; 1.58 (3 H, t, J=7Hz ), 2.62 (3 H, d, J=2Hz ), 4.26 (2 H, q, J=7Hz ), 6.80 (1 H, q, J=2Hz ), 7.02 (1 H, d, J=9Hz ), 7.1 - 7.5 (6 H,



9(1H,m), 8.36(1H,d,J=3Hz), 11.28(1H,bs)。

【0071】

実施例 15

3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(モルホリノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

実施例 5

と同様にして 3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとモルホリンから標題化合物を得た。

【0072】

m.p. 222~224 deg C。

【0073】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.37(3H,t,J=7Hz), 2.49(3H,d,J=2Hz), 3.4~3.5(4H,m), 3.6~3.7(4H,m), 4.14(2H,q,J=7Hz), 7.12(1H,d,J=9Hz), 7.17(1H,q,J=2Hz), 7.67(1H,dd,J=3,9Hz), 7.93(1H,d,J=3Hz), 8.58(1H,bs), 11.91(1H,bs)。

【0074】

実施例 16

3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(ピペリジノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

実施例 5

と同様にして 3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとピペリジンから標題化合物を得た。

【0075】

m.p. 199~202 deg C。

【0076】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.37(3H,t,J=7Hz), 1.4~1.7(6H,m), 2.49(3H,d,J=2Hz), 3.4~3.5(4H,m), 4.13(2H,q,J=7Hz), 7.08(1H,d,J=9Hz), 7.16(1H,q,J=2Hz), 7.66(1H,dd,J=3,9Hz), 7.95(1H,d,J=3Hz), 8.50(1H,s), 11.90(1H,bs)。

【0077】

実施例 17

3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(ピロリジノカルボニルアミノ)フェニル]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

m), 7.7 - 7.9 (1 H, m), 8.36 (1 H, d, J=3Hz), 11.28 (1 H, bs)。

【0071】

Working Example 15

3 and 4 -dihydro -2- [2 -ethoxy -5- (morpholino carbonyl amino ) phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

Working Example 5

3 and 4 -dihydro -2- title compound was acquired from [2 -ethoxy -5- (phenoxy carbonyl amino ) phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and morpholine with to similar.

【0072】

m.p.222~224deg C.

【0073】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 1.37 (3 H, t, J=7Hz ), 2.49 (3 H, d, J=2Hz ), 3.4 - 3.5 (4 H, m ), 3.6 - 3.7 (4 H, m ), 4.14 (2 H, q, J=7Hz ), 7.12 (1 H, d, J=9Hz ), 7.17 (1 H, q, J=2Hz ), 7.67 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 7.93 (1 H, d, J=3Hz ), 8.58 (1 H, bs ), 11.91 (1 H, bs ).

【0074】

Working Example 16

3 and 4 -dihydro -2- [2 -ethoxy -5- (piperidinocarbonyl amino ) phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

Working Example 5

3 and 4 -dihydro -2- title compound was acquired from [2 -ethoxy -5- (phenoxy carbonyl amino ) phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and piperidine with to similar.

【0075】

m.p.199~202deg C.

【0076】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 1.37 (3 H, t, J=7Hz ), 1.4 - 1.7 (6 H, m ), 2.49 (3 H, d, J=2Hz ), 3.4 - 3.5 (4 H, m ), 4.13 (2 H, q, J=7Hz ), 7.08 (1 H, d, J=9Hz ), 7.16 (1 H, q, J=2Hz ), 7.66 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 7.95 (1 H, d, J=3Hz ), 8.50 (1 H, s ), 11.90 (1 H, bs ).

【0077】

Working Example 17

3 and 4 -dihydro -2- [2 -ethoxy -5- (pyrrolidino carbonyl amino ) phenyl ] - 5 -methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine

## ン-4-オン

## 実施例 5

と同様にして 3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとピロリジンから標題化合物を得た。

【0078】

m.p. 234~237 deg C。

【0079】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.37(3H,t,J=7Hz), 1.8~2.0(4H,m), 2.50(3H,d,J=2Hz), 3.3~3.5(4H,m), 4.14(2H,q,J=7Hz), 7.09(1H,d,J=9Hz), 7.16(1H,q,J=2Hz), 7.73(1H,dd,J=3,9Hz), 7.99(1H,d,J=3Hz), 8.20(1H,s), 11.92(1H,bs)。

【0080】

## 実施例 18

2-[5-[(4-カルベトキシピペリジノ)カルボニルアミノ]-2-エトキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

## 実施例 5

と同様にして 3,4-ジヒドロ-2-[2-エトキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンとイソニペコチン酸エチルから標題化合物を得た。

【0081】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.19(3H,t,J=7Hz), 1.37(3H,t,J=7Hz), 1.4~1.6(2H,m), 1.8~1.8(2H,m), 2.49(3H,d,J=2Hz), 2.5~2.7(1H,m), 2.8~3.0(2H,m), 4.0~4.2(2H,m), 4.08(2H,q,J=7Hz), 4.14(2H,q,J=7Hz), 7.10(1H,d,J=9Hz), 7.15(1H,q,J=2Hz), 7.66(1H,dd,J=3,9Hz), 7.94(1H,d,J=3Hz), 8.58(1H,s), 11.88(1H,bs)。

【0082】

【表 1】

## -4- on

## Working Example 5

3 and 4 -dihydro -2- title compound was acquired from [2 -ethoxy -5- (phenoxy carbonyl amino ) phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and pyrrolidine with to similar.

【0078】

m.p.234~237deg C.

【0079】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 1.37 (3 H, t, J=7Hz ), 1.8 - 2.0 (4 H, m ), 2.50 (3 H, d, J=2Hz ), 3.3 - 3.5 (4 H, m ), 4.14 (2 H, q, J=7Hz ), 7.09 (1 H, d, J=9Hz ), 7.16 (1 H, q, J=2Hz ), 7.73 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 7.99 (1 H, d, J=3Hz ), 8.20 (1 H, s ), 11.92 (1 H, bs ).

【0080】

## Working Example 18

2 - [ 5 - [ ( 4 - [karubetokishipiperijino ) carbonyl amino ] - 2 -ethoxy phenyl ] - 3 and 4 -dihydro -5-methyl thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on

## Working Example 5

3 and 4 -dihydro -2- title compound was acquired from [2 -ethoxy -5- (phenoxy carbonyl amino ) phenyl ] thieno [2 and 3 -d ] pyrimidine -4- on and isonipecotic acid ethyl with to similar.

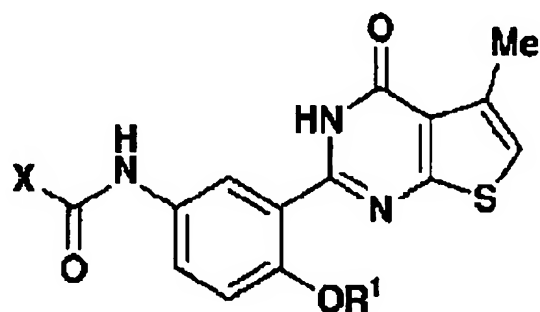
【0081】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); de ppm ; 1.19 (3 H, t, J=7Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7Hz ), 1.4 - 1.6 (2 H, m ), 1.8 - 1.8 (2 H, m ), 2.49 (3 H, d, J=2Hz ), 2.5 - 2.7 (1 H, m ), 2.8 - 3.0 (2 H, m ), 4.0 - 4.2 (2 H, m ), 4.08 (2 H, q, J=7Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7Hz ), 7.10 (1 H, d, J=9Hz ), 7.15 (1 H, q, J=2Hz ), 7.66 (1 H, dd, J=3, 9Hz ), 7.94 (1 H, d, J=3Hz ), 8.58 (1 H, s ), 11.88 (1 H, bs ).

【0082】

【Table 1】

## 構造式



| No. | R¹ | X            |
|-----|----|--------------|
| 4   | Pr | PhO          |
| 5   | Pr |              |
| 6   | Pr |              |
| 7   | Pr | HOCH₂CH₂N    |
| 8   | Pr | HOCH₂CH₂NMe  |
| 9   | Pr | (HOCH₂CH₂)₂N |
| 10  | Pr | HOCH₂CH₂NH   |
| 14  | Et | PhO          |
| 15  | Et |              |
| 16  | Et |              |
| 17  | Et |              |
| 18  | Et | EtOOC-       |

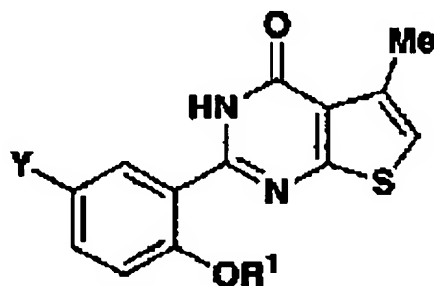
【0083】

[0083]

【表 2】

[Table 2]

## 構造式



| No. | R <sup>1</sup> | Y               |
|-----|----------------|-----------------|
| 2   | Pr             | NO <sub>2</sub> |
| 3   | Pr             | NH <sub>2</sub> |
| 12  | Et             | NO <sub>2</sub> |
| 13  | Et             | NH <sub>2</sub> |

【0084】

[0084]

## 試験例 1〔ホスホジエステラーゼ阻害作用〕

## Test Example 1 {phosphodiesterase inhibition }

ホスホジエステラーゼアイソザイムは、犬大動脈可溶画分より MonoQHR5/5 カラムを用いた FRLC システムにて精製した。

From dog aorta soluble fraction it refined phosphodiesterase isozyme , with FRLCsystem which uses the MonoQHR5/5column .

すなわち、摘出組織を 25mM トリス塩酸緩衝液、250mM スクロース、2mM 塩化マグネシウム、1mM エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)N,N,N',N'-四酢酸、1mM ジチオスレイトールおよび各種プロテアーゼインヒビターの存在下にてホモジナイズした後、塩勾配によりタンパク質画分の溶出を行い、各画分のホスホジエステラーゼ活性を測定することによりカルシウム・カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼとサイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼの混合画分を得た。

It liquated protein fraction namely, avulsion tissue homogenizing after doing, with salt gradient under existing of 25 mM Tris HCl buffer , 250mM sucrose , 2mM magnesium chloride , 1mM ethyleneglycol screw (βe -aminoethyl ether ) N, N, N\*, N\*-tetraacetic acid , 1mM dithiothreitol and various protease inhibitor , it acquired themixed fraction of calcium \*calmodulin dependency phosphodiesterase and cyclic GMPspecific phosphodiesterase by measuring phosphodiesterase activity of each fraction .

さらにカルモジュリアンアフィニティークロマトグラフィーにより両者を分離精製した。

Furthermore both separation and purification was done with [karumojurianaafinitiikuromatografii ] .

【0085】

[0085]

ホスホジエステラーゼ活性の測定は S.Matsushi

Measurement of phosphodiesterase activity as activity factor

ma ら Biochem.Biophys.Res.Comm.,第 148 卷、第 1468 頁(1987 年)に記載された方法に従い、犬大動脈サイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼについては活性因子として 0.2mM エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)N,N,N',N'-四酢酸存在下に 0.4 μM [<sup>3</sup>H]サイクリック GMP を基質として測定した。

【0086】

被検薬物は 100%ジメチルスルホキシドに溶解後、10%ジメチルスルホキシド溶液として用いた。

反応液中の最終濃度は 1%ジメチルスルホキシドとした。

【0087】

結果は表 3 に示す。

【0088】

【表 3】

concerning dog aorta cyclic GMPspecific phosphodiesterase inaccordance with method which is stated in S.Matsushima and others Biochemical and Biophysical Research Communications ophys.Res.Comm., Vol.148 , 14th 68page (1987 ), 0.4;μ M [<sup>3</sup>H ] cyclic GMP under 0.2 mM ethyleneglycol screw (;be -aminoethyl ether ) N, N, N\*, N\*-tetraacetic acid existingmeasured as substrate .

[0086]

test agent used after melting, as 10% dimethyl sulfoxide solution in 100% dimethyl sulfoxide .

final concentration in reaction mixture made 1% dimethyl sulfoxide .

[0087]

It shows result in Table 3 .

[0088]

[Table 3 ]

| 検 体 | I C <sub>50</sub> 値 ( n M ) |
|-----|-----------------------------|
| 5   | 3 . 5                       |
| 6   | 2 6                         |
| 7   | 6 . 9                       |
| 8   | 9 . 6                       |
| 1 5 | 1 6                         |
| 1 7 | 2 3                         |
| 1 8 | 2 5                         |

【0089】

(検体は、各検体番号に相当する実施例番号の化合物である。)

[0089]

(test agent is compound of Working Example number which is suitable to each test agent number . )

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**